



Applicant's Docket No.: 789_060

PATENT

GP 2825

#2

C4

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

application of:

Toshikazu HIROTA, Takao OHNISHI and Yukihi
TAKEUCHI

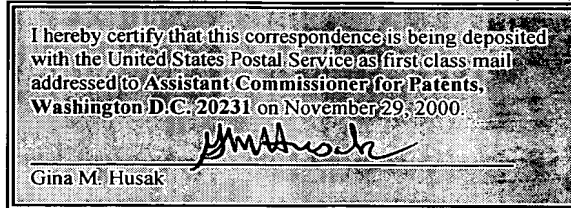
Ser. No.: 09/694,130

Group Art Unit: Not Assigned

Filed: October 23, 2000

Examiner: Not Assigned

For: DISPENSER AND METHOD FOR PRODUCING DNA CHIP



Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

CLAIM FOR PRIORITY

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications filed in the following foreign country is hereby requested for the above-identified application and the priority provided in 35 USC 119 is hereby claimed:

Japanese Applications 11-301627 and 2000-083020 filed October 22, 1999 and March 23, 2000, respectively.

In support of this claim, certified copies of the Japanese Applications are enclosed herewith.

Respectfully submitted,

Stephen P. Burr
Reg. No. 32,970

November 29, 2000

Date

SPB/gmh

BURR & BROWN
P.O. Box 7068
Syracuse, NY 13261-7068
Telephone: (315) 233-8300
Facsimile: (315) 233-8320

RECEIVED
FEB 23 2001
TECHNOLOGY CENTER R3700

Customer No.: 25191

RECEIVED
JAN 05 2001
TECHNOLOGY CENTER 2800

RECEIVED
MAR 16 2001
TECHNOLOGY CENTER 2800

RECEIVED
FEB 23 2001
TECHNOLOGY CENTER 2800



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2000年 3月23日

出願番号
Application Number:

特願2000-083020

出願人
Applicant(s):

日本碍子株式会社

RECEIVED

FEB 23 2001

TECHNOLOGY CENTER R3700

TC 3700 MAIL ROOM

FEB 23 2001

RECEIVED

TC 3700 MAIL ROOM

FEB 23 2001

RECEIVED

RECEIVED

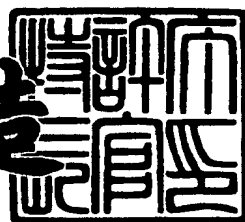
JAN 05 2001

TECHNOLOGY CENTER 2800

2000年 9月22日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3077357

【書類名】 特許願
【整理番号】 PCK14955GA
【提出日】 平成12年 3月23日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12N 15/00
B01L 3/02

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市長区瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内

【氏名】 廣田 寿一

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市長区瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内

【氏名】 大西 孝生

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市長区瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内

【氏名】 武内 幸久

【特許出願人】

【識別番号】 000004064

【氏名又は名称】 日本碍子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077665

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 剛宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100077805

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐藤 辰彦

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第301627号

【出願日】 平成11年10月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001834

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9724024

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】

分注装置及びDNAチップの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成され、かつ、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液が吐出される分注装置において、

各マイクロピペットの注入口に上方に突出するピンが設けられていることを特徴とする分注装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の分注装置において、

前記ピンは、平面上、注入口に含まれる位置に設けられていることを特徴とする分注装置。

【請求項 3】

請求項 1 記載の分注装置において、

前記ピンは、注入口の周縁に設けられていることを特徴とする分注装置。

【請求項 4】

請求項 1 記載の分注装置において、

前記ピンは、前記注入口の上方に位置決めされるカートリッジの溶液溜め部に孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入するためのものであることを特徴とする分注装置。

【請求項 5】

請求項 1 記載の分注装置において、

前記ピンは、前記注入口の上方に位置決めされるカートリッジの溶液溜め部を閉塞するように被覆されたフィルム材に孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められ

ていた溶液を前記注入口に導入するためのものであることを特徴とする分注装置。

【請求項 6】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成され、かつ、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液が吐出される分注装置において、

各マイクロピペットの注入口の周縁に、該注入口から溶液を注入するためのピペット又は該ピペットを受けるための管を保持する保持部が設けられていることを特徴とする分注装置。

【請求項 7】

請求項 6 記載の分注装置において、

前記ピペットを受けるための管の少なくとも内壁が親水処理されていることを特徴とする分注装置。

【請求項 8】

請求項 6 又は 7 記載の分注装置において、

前記ピペットを受けるための管の一部に、前記管内に注入された液量を測定する目盛りが形成されていることを特徴とする分注装置。

【請求項 9】

請求項 6 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の分注装置において、

前記ピペットを受けるための管の内壁の一部に、突起を設けた部分と設けない部分が注入口から同一距離の箇所に形成されていることを特徴とする分注装置。

【請求項 10】

請求項 6 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の分注装置において、

前記ピペットを受けるための管と前記注入口との間に、前記吐出口の開口面積以下の開口面積の開口部が多数形成されたフィルタが取り付けられていることを特徴とする分注装置。

【請求項 1 1】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成され、かつ、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液が吐出される分注装置において、

各マイクロピペットの配列ピッチを可変にするためのピッチ可変機構を有することを特徴とする分注装置。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の分注装置において、
前記注入口が親水処理されていることを特徴とする分注装置。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注装置を使用し、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出して DNA チップを製造する DNA チップの製造方法において、

前記分注装置の上方に、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジを位置させ、各溶液溜め部にピンで孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入することを特徴とする DNA チップの製造方法。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注装置を使用し、各

マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出してDNAチップを製造するDNAチップの製造方法において、

前記分注装置として、各マイクロピペットの注入口に上方に突出するピンが設けられたものを使用することを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 記載のDNAチップの製造方法において、

前記分注装置の上方に、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジを位置させ

前記カートリッジを分注装置側に移動させて、各溶液溜め部に前記ピンにより孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入することを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 記載のDNAチップの製造方法において、

前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入する際に、各溶液溜め部の上方から気体を圧送することを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 記載のDNAチップの製造方法において、

溶液溜め部が多数配列されたカートリッジに対し、前記溶液溜め部を閉塞するようにフィルム材を被覆し、

前記分注装置の上方に前記カートリッジを前記フィルム材が前記分注装置に対向するように位置させ、

前記カートリッジを分注装置側に移動させて、前記フィルム材のうち、各溶液溜め部に対応する部分に前記ピンにより孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入することを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 1 8】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように

構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注装置を使用し、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出してDNAチップを製造するDNAチップの製造方法において、

前記分注装置は、各マイクロピペットの配列ピッチを可変にするピッチ可変機構が設けられ、

溶液を前記分注装置に供給する際に、前記分注装置における各マイクロピペットの配列ピッチを、前記分注装置に溶液を供給する溶液供給手段の各ピペットの配列ピッチに合わせて行い、

前記分注装置から前記基板上に試料溶液を供給する際に、前記分注装置における各マイクロピペットの配列ピッチを、前記溶液供給手段における各ピペットの配列ピッチとは異なるピッチに設定して行うことを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 1 9】

少なくとも1個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注装置を使用し、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出してDNAチップを製造するDNAチップの製造方法において、

前記分注装置は、各マイクロピペットの注入口の周縁に、該注入口から溶液を注入するためのピペット又は該ピペットを受けるための管を保持する保持部が設けられ、

溶液を前記分注装置に供給する際に、前記保持部で前記ピペット又は管を保持しながら行うことを特徴とするDNAチップの製造方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 記載のDNAチップの製造方法において、

前記ピペットを受けるための管として、一部に、前記管内に注入された液量を測定する目盛りが形成されたものを使用することを特徴とするDNAチップの製

造方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 9 又は 2 0 記載の DNA チップの製造方法において、

前記ピペットを受けるための管として、内壁の一部に、突起を設けた部分と設けない部分が注入口から同一距離の箇所に形成されたものを使用することを特徴とする DNA チップの製造方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 9 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の DNA チップの製造方法において、

前記ピペットを受けるための管と前記注入口との間に、前記吐出口の開口面積以下の開口面積の開口部が多数形成されたフィルタを取り付けて行うことを特徴とする DNA チップの製造方法。

【請求項 2 3】

少なくとも 1 個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注装置を使用し、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出して DNA チップを製造する DNA チップの製造方法において、

前記分注装置に溶液を供給するためのピペットが多数配列され、各ピペットの配列ピッチを可変するためのピッチ可変機構を有する溶液供給手段を使用し、

前記溶液供給手段に溶液を供給する際に、各ピペットの配列ピッチを、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジの溶液溜め部の配列ピッチに合わせて行い、

前記溶液供給手段から前記分注装置に溶液を供給する際に、各ピペットの配列ピッチを、前記分注装置におけるマイクロピペットの配列ピッチに合わせて行うことを特徴とする DNA チップの製造方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 3 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の DNA チップの製造方法において、

前記試料溶液をインクジェット方式で前記基板上に供給することを特徴とする

DNAチップの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、顕微鏡スライドガラス等の基板上に、数千から一万種類以上の異なる種類のDNA断片を微小スポットとして高密度に整列固定させたDNAチップ（DNAマイクロアレイ）の製造に使用される分注装置と、該分注装置を用いてDNAチップを製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年における遺伝子構造の解析方法の進歩にはめざましいものがあり、ヒトの遺伝子をはじめとして、多数の遺伝子構造が明らかにされてきている。このような遺伝子構造の解析には、顕微鏡スライドガラス等の基板上に数千から一万種類以上の異なる種類のDNA断片をスポットとして整列固定させたDNAチップ（DNAマイクロアレイ）が用いられるようになってきている。

【0003】

このDNAチップの製造におけるスポットの形成方法としては、QUILL方式、ピン&リング方式、あるいはスプリングピン方式といった、いわゆるピンによる基板上へのDNA断片を含んだ試料溶液の供給（打ち込み）を行う方式が広く用いられており、いずれの方法を採用した場合であっても、各スポットの容量と形状のばらつきを低く抑えて、各スポット間の距離を一定に保つことが重要となる。

【0004】

一方、更なる高密度化に向けて、スポットの形状制御性が良好であり、生産性に優れた新しい方法の開発に対する期待も大きい。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

ここで、QUILL方式は、ピン先に形成された凹部に試料を貯め、ピン先を基板に接触させることで凹部内の試料を基板上に移して微小スポットを形成する

方法であるが、ピン先が基板との接触によって変形し、あるいは損傷する等の耐久性の問題や、凹部に溜められた試料の洗浄が不完全となってクロスコンタミネーションが起こりやすい等の問題がある。

【 0 0 0 6 】

また、ピン&リング方式は、マイクロプレート中の試料溶液をリングでリザーブした後、溶液がリザーブされたリング内側を貫通するようにしてピン先でリング内の試料を捉え、基板上にスポットを形成していく方法であるが、1回にリザーブできる試料はリングの数に依存し、従来、その数は数種類程度であることから、数千種から数万種といった試料の微小スポットを形成するためには、数百から数千回程度の洗浄・乾燥工程もまた必要となり、従って、生産性は必ずしも高いものとは言い難い。

【 0 0 0 7 】

また、スプリングピン方式は、ピン先に付着した試料を、ピン先を基板に押し付けることで基板上に移して微小スポットを形成する方法であり、スプリングを内蔵した二重ピン構造で、ピン、基板の損傷をやわらげ、試料を吹き出すものであるが、基本的には1回のリザーブで1回のスポッティングしかできず、生産性に劣っている。

【 0 0 0 8 】

更に、これら従来の微小スポットの形成方法は、すべて試料溶液を大気中にさらした状態で基板上に運ぶため、運ぶ途中で試料が乾燥し、スポッティングができなくなるといった不具合が生じ、大変高価な試料溶液の使用効率が悪いといった問題がある。

【 0 0 0 9 】

一方、プリンタにおいて実用化されているいわゆるインクジェット方式を用いてスポッティングする方策も検討されているが、数千から数万といった試料を個別の流路で形成することは、サイズの、コスト的に課題が多く、更にインクジェット方式は、スポッティング前にそのポンプ内に予め試料を気泡がないように充填する必要があり、そのため、大量のパージ用試料が必要となり、試料の使用効率が極めて劣るものであった。また、一般的には、ポンプ室を含む流路中は高速

に液体が移動する方が気泡抜けには好ましく、そのため、試料が流路中で攪拌され、例えばデリケートなDNA溶液を試料とした場合、DNAが損傷することがあった。

【0010】

本発明はこのような課題を考慮してなされたものであり、微小スポットの形成を高精度且つ高速に可能ならしめるマイクロピペットが多数配列して構成され、かつ、各マイクロピペットへの溶液の供給を迅速に、かつ、確実に行うことができ、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせることができる分注装置を提供することを目的とする。

【0011】

また、本発明の他の目的は、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせることができ、DNAチップの品質の向上並びに歩留まりの向上を図ることができるDNAチップの製造方法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明は、少なくとも1個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成され、かつ、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液が吐出される分注装置において、各マイクロピペットの注入口に上方に突出するピンが設けられていることを特徴とする。

【0013】

また、本発明は、少なくとも1個以上の基体に、外部から前記試料溶液を注入するための注入口と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティと、前記試料溶液を吐出する吐出口とが形成され、前記キャビティを形成する前記基体の少なくとも一壁面に圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペットが複数配列されて構成された分注

装置を使用し、各マイクロピペットの吐出口から前記試料溶液を基板上に吐出してDNAチップを製造するDNAチップの製造方法において、前記分注装置として、各マイクロピペットの注入口に上方に突出するピンが設けられたものを使用することを特徴とする。

【0014】

これにより、前記注入口の上方に位置決めされるカートリッジの溶液溜め部に前記ピンによって孔を開け、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入するということが可能となる。

【0015】

即ち、前記分注装置の上方に、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジを位置させ、前記カートリッジを分注装置側に移動させる。このとき、前記ピンによって各溶液溜め部に孔が開けられることになるため、前記溶液溜め部に溜められていた溶液が前記ピンを伝って前記注入口に導入されることになる。こうすることで、カートリッジの溶液溜め部から、分注装置に試料溶液を注入する際に、特別な装置を介する必要もなく、もって特別な装置内に試料溶液が残留し、試料溶液の使用効率が低下することもない。

【0016】

この場合、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入する際に、各溶液溜め部の上方から気体を圧送するようにしてもよい。これにより、注入時間の短縮化を図ることができる。

【0017】

また、この発明においては、前記注入口の上方に位置決めされるカートリッジの溶液溜め部を閉塞するように被覆されたフィルム材に孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入するということが可能となる。

【0018】

即ち、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジに対し、前記溶液溜め部を閉塞するようにフィルム材を被覆し、前記分注装置の上方に前記カートリッジを前記フィルム材が前記分注装置に対向するように位置させ、前記カートリッジを分注装置側に移動させる。このとき、前記ピンによって、前記フィルム材のうち、

各溶液溜め部に対応する部分に孔が開けられることになるため、前記溶液溜め部に溜められていた溶液が前記ピンを伝って前記注入口に導入されることになる。

【 0 0 1 9 】

フィルム材に孔を開けることは、カートリッジの溶液溜め部に孔を開けることにより、比較的簡便に実施でき、試料溶液の導入が簡単になる。

【 0 0 2 0 】

このように、本発明に係る分注装置においては、各マイクロピペットへの溶液の供給を迅速に、かつ、確実に行うことができ、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせることができる。

【 0 0 2 1 】

なお、前記ピンとは、平面上から吐出した部分を有する突起状の部分を指し、その先端がとがっていることが好ましい。そして、分注装置を構成するマイクロピペットの各注入口の配列位置は、前記溶液溜め部を有するカートリッジの溶液溜め部の配列位置と等しくする、あるいは溶液溜め部の配列ピッチの整数倍、あるいは整数分の 1 の配列ピッチであることが好ましい。

【 0 0 2 2 】

そして、前記ピンを、平面上、前記注入口に含まれる位置に設けるようにしてもよいし、前記注入口の周縁に設けるようにしてもよい。前記ピンを平面上前記注入口に含まれる位置に設けることにより、試料溶液が導入される孔を、注入口の真上に位置させることができ、より確実に試料溶液の導入を行うことができる。また、前記ピンを前記注入口の周辺に設けることにより、ピンの形成が容易になり、分注装置の製造コストが低減される。

【 0 0 2 3 】

また、本発明は、分注装置を構成する各マイクロピペットの注入口の周縁に、該注入口から溶液を注入するためのピペット又は該ピペットを受けるための管を保持する保持部を設けるようにしてもよい。

【 0 0 2 4 】

これにより、ピペットを用いて分注装置の各マイクロピペット内に溶液を注入する際に、ピペット又は該ピペットを受けるための管が前記保持部にて保持され

るため、溶液を確実にマイクロピペット内に注入することができ、溶液漏れなどを効果的に防止することができる。

【 0 0 2 5 】

特に、前記ピペットを受けるための管の少なくとも内壁を親水処理することによって、ピペットから吐出された溶液を気泡等をまき込むことなく確実にマイクロピペットの注入口に導くことができる。

【 0 0 2 6 】

また、本発明においては、前記ピペットを受けるための管の一部に、管内に注入された液量を測定する目盛りが形成されていたり、前記ピペットを受けるための管の内壁の一部に、突起を設けた部分と設けない部分が注入口から同一距離の箇所に形成されていてもよい。

【 0 0 2 7 】

目盛りの形成により、注入した試料溶液や吐出された試料溶液の量をその場で測定、確認でき、もって製品製造管理の品質管理に役立つと共に、前記マイクロピペット内に試料溶液を注入、充填するに際し、予め置換液や中間液を充填する方法を使用したときに置換液や中間液の液量管理に有効であり、結果として置換液、中間液から試料溶液への置換が確実なものとなり、もって供給される試料溶液の濃度ばらつきを低減することができ、製品の品質が向上する。

【 0 0 2 8 】

また、前記ピペットを受けるための管の内壁の一部に、突起を設けた部分と設けない部分を注入口から同一距離の箇所に形成することにより、突起に試料溶液を導入するピペットの先端を接触させるようにして導入作業を行うことが可能となり、ピペット注入位置を常に一定にすることができ、導入作業のばらつきが低減される。

【 0 0 2 9 】

更に、突起を設けた部分と設けない部分があることにより、注入時の気体の抜け道が確保され、気泡等を巻き込むことなく導入作業を行うことができる。なお、このような効果は、試料溶液、置換液等を導入（注入）する場合にのみ発揮されるわけではなく、余分な量の試料溶液、又は置換液、中間液を取り除くために

、ピペッティングを行う際にも有効である。

【 0 0 3 0 】

また、本発明においては、前記ピペットを受けるための管と前記注入口との間に、注入される試料溶液中の異物を取り除く目的で、前記吐出口の開口面積以下の開口面積の開口部が多数形成されたフィルタが取り付けられていることが好ましい。このようにすることで、マイクロピペット内に異物が混入し、吐出口等が詰まってしまい試料溶液の供給が不能になることが未然に防げる。

【 0 0 3 1 】

また、本発明は、前記分注装置を構成する各マイクロピペットの配列ピッチを可変にするためのピッチ可変機構を有するようにしてもよい。

【 0 0 3 2 】

これにより、溶液を前記分注装置に供給する際に、前記分注装置における各マイクロピペットの配列ピッチを、前記分注装置に溶液を供給する溶液供給手段の各ピペットあるいは各ピペットの注入口の配列ピッチに合わせて行い、前記分注装置から前記基板上に試料溶液を供給する際に、前記分注装置における各マイクロピペットの配列ピッチを、前記溶液供給手段における各ピペットの配列ピッチとは異なるピッチに設定して行うことができ、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせることができる。

【 0 0 3 3 】

即ち、一般的には、試料溶液の、マイクロピペット、及び分注装置への試料溶液の供給（注入又は導入）は、溶液供給手段、又は前記溶液溜め部を有するカートリッジの寸法的制約がある場合が多く、各ピペットあるいは注入口の配列ピッチは比較的大きく取らざるを得ないが、一方で、基板上への試料溶液の供給時においては、供給ピッチを小さくする方がスポット密度や一度に供給できるスポット数の観点から有利な場合が多く、そのような場合に、本発明に係る分注装置が好適に採用されるのである。

【 0 0 3 4 】

また、本発明は、前記分注装置に溶液を供給するためのピペットが多数配列され、各ピペットの配列ピッチを可変にするためのピッチ可変機構を有する溶液供

給手段を使用し、前記溶液供給手段に溶液を供給する際に、各ピペットの配列ピッチを、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジの溶液溜め部の配列ピッチに合わせて行い、前記溶液供給手段から前記分注装置に溶液を供給する際に、各ピペットの配列ピッチを、前記分注装置におけるマイクロピペットの配列ピッチに合わせて行うようにしてもよい。

【 0 0 3 5 】

この場合、カートリッジの各溶液溜め部に溜められた溶液を分注装置に供給する処理をスムーズに行わせることができ、製造時間の短縮化を有効に図ることができる。

【 0 0 3 6 】

また、本発明は、前記分注装置を使用する場合に、前記分注装置にはピンを設けずに、分注装置の上方に、溶液溜め部が多数配列されたカートリッジを位置させ、各溶液溜め部に外方からピンで孔を開けて、前記溶液溜め部に溜められていた溶液を前記注入口に導入するようにしてもよい。この場合、分注装置の各マイクロピペットを簡単な構成とすることができる。

【 0 0 3 7 】

上述の分注装置における注入口を親水処理することで、該注入口を通じて供給される試料溶液をスムーズにキャビティ側に導くことができるため、試料溶液の供給時間の短縮化を図ることができる。

【 0 0 3 8 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明に係る分注装置及びDNAチップの製造方法の実施の形態例を図1～図22を参照しながら説明する。

【 0 0 3 9 】

まず、第1の実施の形態に係る分注装置30Aは、図1に示すように、矩形状の固定板32の上面に複数個のマイクロピペット34をマトリクス状に配列して構成されている。図1の例では、10個のマイクロピペット34を5行2列に配列した例を示している。

【 0 0 4 0 】

マイクロピペット 3 4 は、図 2 及び図 3 に示すように、ほぼ直方体の形状を有する基体 5 0 の上面に形成された試料注入口 5 2 と、該基体 5 0 の下面に形成された試料吐出口 5 4 と、内部に試料注入口 5 2 と試料吐出口 5 4 との間に形成されたキャビティ 5 6 と、基体 5 0（正確には後述する振動部 6 6）を振動させたり、キャビティ 5 6 の体積を変化させたりするアクチュエータ部 5 8 とを有して構成されている。

【 0 0 4 1 】

従って、図 3 に示すように、前記固定板 3 2 には、マイクロピペット 3 4 の試料吐出口 5 4 に対応する箇所にそれぞれ貫通孔 4 0 が設けられている。これにより、マイクロピペット 3 4 の試料吐出口 5 4 から吐出された試料溶液が、前記貫通孔 4 0 を通じて、例えば固定板 3 2 の下方に固定された基板 2 0 に供給（滴下を含む）されることになる。

【 0 0 4 2 】

このマイクロピペット 3 4 は、試料注入口 5 2 から基体 5 0 の内部にかけて開口幅の大きいほぼ L 字状の導入穴 6 0 が形成されている。この導入穴 6 0 とキャビティ 5 6 との間には、径の小さい第 1 の連通孔 6 2 が形成され、試料注入口 5 2 から注入された試料溶液が導入穴 6 0 及び第 1 の連通孔 6 2 を通じてキャビティ 5 6 に導入されるようになっている。

【 0 0 4 3 】

キャビティ 5 6 のうち、前記第 1 の連通孔 6 2 とは異なる位置に、試料吐出口 5 4 に連通し、かつ、第 1 の連通孔 6 2 よりも径の大きい第 2 の連通孔 6 4 が形成されている。この第 1 の実施の形態では、キャビティ 5 6 の下面のうち、試料注入口 5 2 寄りに第 1 の連通孔 6 2 を形成し、同じくキャビティ 5 6 の下面のうち、試料吐出口 5 4 に対応した位置に第 2 の連通孔 6 4 を形成するようにしている。

【 0 0 4 4 】

更に、この第 1 の実施の形態では、基体 5 0 のうち、キャビティ 5 6 の上面が接する部分が薄肉とされ、外部応力に対して振動を受けやすい構造となっており、振動部 6 6 として機能するようになっている。振動部 6 6 の上面に前記アクチ

ュエータ部 5 8 が形成されている。

【 0 0 4 5 】

基体 5 0 は、複数枚のジルコニアセラミックスのグリーンシート（第 1 の薄板層 5 0 A、第 1 のスペーサ層 5 0 B、第 2 の薄板層 5 0 C、第 2 のスペーサ層 5 0 D 及び第 3 の薄板層 5 0 E）を積層し、一体焼成して構成されている。

【 0 0 4 6 】

つまり、基体 5 0 は、試料注入口 5 2 を構成する窓部が形成され、一部において振動部 6 6 を構成する薄肉の第 1 の薄板層 5 0 A と、導入穴 6 0 の一部及びキャビティ 5 6 を構成する複数の窓部がそれぞれ形成された厚肉の第 1 のスペーサ層 5 0 B と、導入穴 6 0 の一部、第 1 の連通孔 6 2 及び第 2 の連通孔 6 4 の一部を構成する複数の窓部がそれぞれ形成された薄肉の第 2 の薄板層 5 0 C と、導入穴 6 0 の一部及び第 2 の連通孔 6 4 の一部を構成する複数の窓部がそれぞれ形成された厚肉の第 2 のスペーサ層 5 0 D と、試料吐出口 5 4 を構成する窓部が形成された薄肉の第 3 の薄板層 5 0 E とを積層し、一体焼成して構成されている。

【 0 0 4 7 】

アクチュエータ部 5 8 は、前記振動部 6 6 のほか、該振動部 6 6 上に直接形成された下部電極 7 0 と、該下部電極 7 0 上に形成された圧電／電歪素子や反強誘電体等からなる圧電層 7 2 と、該圧電層 7 2 の上面に形成された上部電極 7 4 とを有して構成されている。

【 0 0 4 8 】

下部電極 7 0 と上部電極 7 4 は、図 2 に示すように、それぞれ基体 5 0 の上面に形成された複数のパッド 7 6 及び 7 8 を通じて図示しない駆動回路に電氣的に接続される。

【 0 0 4 9 】

上記のような構成のマイクロピペット 3 4 によれば、上部電極 7 4 と下部電極 7 0 との間に電界が生じると、圧電層 7 2 が変形し、それに伴って振動部 6 6 が変形し、振動部 6 6 に接しているキャビティ（加圧室） 5 6 の容積が減少又は増加することになる。

【 0 0 5 0 】

このキャビティ 5 6 の容積の減少によってキャビティ 5 6 内に充填された試料溶液がキャビティ 5 6 に連通する試料吐出口 5 4 から所定速度で吐出され、図 6 に示すように、マイクロピペット 3 4 から吐出された試料溶液が顕微鏡スライドガラス等の基板 1 0 上に微小スポット 8 0 として整列固定された DNA チップ 2 0 を作製することができる。また、このキャビティ 5 6 の容積増加によって、キャビティ 5 6 内に連通孔 6 2 から新たな試料溶液が注入、充填され、次の吐出に備えられる。

【 0 0 5 1 】

この場合、基板 1 0 上に形成される微小スポット 8 0 の配列ピッチよりも分注装置 3 0 A における試料吐出口 5 4 の配列ピッチが大きいため、分注装置 3 0 A での供給位置をずらしながら試料溶液を供給することになる。

【 0 0 5 2 】

なお、アクチュエータ部 5 8 の駆動によって、キャビティ 5 6 の容積が減少する構造としては、いわゆるインクジェット方式の装置構造を採用することができる（特開平 6 - 4 0 0 3 0 号公報参照）。

【 0 0 5 3 】

そして、キャビティ（加圧室）5 6 は、DNA 断片などを含む試料溶液が乱れが少なく移動するような流路寸法に形成されている。

【 0 0 5 4 】

つまり、キャビティ 5 6 の寸法は、試料の種類、作成する液滴の大きさ、形成密度により異なるが、例えば、塩基対 1 ~ 1 0 0 0 0 程度の DNA 断片を 1 0 0 μ g / μ リットル以下の濃度で $\times 1$ TE バッファ溶液（緩衝液）に溶解させ、更に等量のポリマーを含んだ水溶液と混合させた試料を 5 0 ~ 6 0 0 μ m ピッチで 3 0 ~ 5 0 0 μ m ϕ 液滴径の滴下を行う場合においては、図 4 に示すように、キャビティ長（L）は、1 ~ 5 mm、キャビティ幅（W）は、0. 1 ~ 1 mm、キャビティ深さ（D）は、0. 1 ~ 0. 5 mm が好ましい。またキャビティ 5 6 の内壁には、流れを乱す突起物がないように滑らかであることが好ましく、その材質は、試料溶液と親和性の良いセラミックスからなることがより一層好ましい。

【 0 0 5 5 】

このような形状にすることにより、キャビティ 5 6 を試料注入口 5 2 から試料吐出口 5 4 に至る流路の一部として、試料注入口 5 2 から導入穴 6 0、第 1 の連結孔 6 2 を経てキャビティ 5 6 内に移動する試料溶液の流れを乱すことなく試料吐出口 5 4 に導くことができる。

【 0 0 5 6 】

なお、基体 5 0 は、前述したように、ジルコニアセラミックスの一体積層、焼成体であるほかに、アクチュエータ部 5 8 を形成したジルコニアセラミック焼結体と金属、樹脂フィルム等との接着体であってもよい。特に、試料吐出口 5 4 を形成した薄板層 5 0 E は、その加工法とのマッチングを考慮して、PET フィルム等の有機樹脂をエキシマレーザ等で加工したシート、あるいはステンレスフィルム等の金属を金型等で打ち抜いたシートであることが好ましい。

【 0 0 5 7 】

また、試料吐出口 5 4 と第 1 の連結孔 6 2 の寸法は、吐出する試料溶液の物性、吐出量、吐出速度等によって最適設計されるが、 $10 \sim 100 \mu m \phi$ 程度であることがよい。

【 0 0 5 8 】

図 5 は、1 つの試料注入口 5 2 とそれに連結する導入穴 6 0 に対し、2 つの第 1 の連結孔 6 2 が連通し、それぞれの第 1 の連結孔 6 2 には、キャビティ 5 6、第 2 の連結孔 6 4 及び試料吐出口 5 4 が連続して形成された流路 6 5 がそれぞれ独立して 2 つ形成されている。各キャビティ 5 6 の上面には、それぞれ独立して配線、駆動するアクチュエータ部 5 8（図示せず）が形成される。このような構成のマイクロピペット 3 4 によれば、同一の試料溶液を同時に、又はタイミングをずらして基板 1 0 上に供給することができる。

【 0 0 5 9 】

ところで、図 1 に示すように、固定板 3 2 の上面には、マイクロピペット 3 4 を位置決め固定するための複数のピン 3 8 が設けられている。マイクロピペット 3 4 を固定板 3 2 上に固定する場合は、マイクロピペット 3 4 の基体 5 0 の両側に設けられた位置決め用孔 9 0（図 2 参照）に固定板 3 2 のピン 3 8 を挿入させながら、マイクロピペット 3 4 を固定板 3 2 に載置することで、自動的に複数の

マイクロピペット 3 4 が所定の配列配置で位置決めされることになる。

【 0 0 6 0 】

そして、この第 1 の実施の形態においては、図 2 及び図 3 に示すように、試料注入口 5 2 から上方に突出するピン 1 0 0 が設けられて構成されている。図 2 及び図 3 の例では、基体 5 0 を構成する各層 5 0 A ~ 5 0 E のうち、最下層の第 3 の薄板層 5 0 E を除く 4 つの層 5 0 A ~ 5 0 D において、試料注入口 5 2 の例えば中心部に向かって張り出す張出し部 5 0 A a、5 0 B a、5 0 C a、5 0 D a を一体に設け、上層（第 1 の薄板層 5 0 A）の張出し部 5 0 A a の上面にピン 1 0 0 を例えば接着剤で固着した構成を示す。

【 0 0 6 1 】

その他の構成としては、例えば図 7 及び図 8 に示すように、試料注入口 5 2 に連通する導入穴 6 0 の底部にピン 1 0 0 を接着する構成（第 1 の変形例）や、図 9 に示すように、試料注入口 5 2 の周縁部 5 2 a を面取りし、該周縁部 5 2 a の一部にピン 1 0 0 を接着する構成（第 2 の変形例）などがある。なお、ピン 1 0 0 の形成は、例えば接着剤による接着のほかに、ジルコニアセラミックスの一体焼成で形成してもよい。

【 0 0 6 2 】

また、上述の分注装置 3 0 A は、試料注入口 5 2 及び試料吐出口 5 4 を有するマイクロピペット 3 4 の複数個をそれぞれ試料吐出口 5 4 を下方方向に向けた状態で立設させて構成されている。

【 0 0 6 3 】

即ち、各マイクロピペット 3 4 は、それぞれの試料注入口 5 2 を上側とし、試料吐出口 5 4 を下側とし、かつ、各試料吐出口 5 4 が縦横に配列配置されて、試料吐出口 5 4 からそれぞれ種類の異なる試料溶液が吐出されるようになっている。

【 0 0 6 4 】

このような構成を有する分注装置 3 0 A において、各試料注入口 5 2 に対応してそれぞれ種類の異なる試料溶液を供給する方法としては、図 1 に示すように、例えば多数の断面ほぼ V 字状の凹部（溜め部） 1 1 0 が配列されたカートリッジ

1 1 2 を使用する 方法がある。

【 0 0 6 5 】

具体的に、カートリッジ 1 1 2 を用いて分注装置 3 0 A の各マイクロピペット 3 4 に試料溶液を注入するいくつかの方法を図 1、図 3、図 8、図 9 並びに図 1 0 ～図 1 2 を参照しながら説明する。

【 0 0 6 6 】

第 1 の方法は、まず、カートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 にそれぞれ種類の異なる試料溶液を入れる。その後、図 1 に示すように、カートリッジ 1 1 2 を溜め部 1 1 0 の先端（頂部）を下に向けて、分注装置 3 0 A の上方に位置させる。

【 0 0 6 7 】

その後、カートリッジ 1 1 2 を分注装置 3 0 A 側に移動させる。図 3、図 8 及び図 9 に示すように、カートリッジ 1 1 2 と分注装置 3 0 A との間隔が所定の距離になった段階で、溜め部 1 1 0 の頂部が各マイクロピペット 3 4 に設けられたピン 1 0 0 と接触し、更にカートリッジ 1 1 2 が下方に移動することによって、溜め部 1 1 0 の頂部にピン 1 0 0 が突き刺さり、結果的に各溜め部 1 1 0 に孔が開けられることとなる。

【 0 0 6 8 】

溜め部 1 1 0 に孔が開いた段階で、カートリッジ 1 1 2 をわずかに上方に移動させることによって、孔とピン 1 0 0 との隙間から試料溶液が漏れ出す。漏れ出した試料溶液は、ピン 1 0 0 を伝って試料注入口 5 2 に導入され、導入穴 6 0 及び第 1 の連通孔 6 2 を通じてキャビティ 5 6 に導かれることとなる。

【 0 0 6 9 】

この第 1 の方法においては、少なくとも溜め部 1 1 0 の頂部に孔が開けられた段階からカートリッジ 1 1 2 の上方から気体をカートリッジ 1 1 2 に向けて圧送することが好ましい。これによって、注入時間の短縮化を図ることができる。

【 0 0 7 0 】

次に、第 2 の方法は、まず、カートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 にそれぞれ種類の異なる試料溶液を入れる。その後、図 1 0 に示すように、カートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 を閉塞するように薄いフィルム材 1 3 0 を貼着する。その

後、図11に示すように、カートリッジ112を、溜め部110の先端（頂部）を上に向けて、分注装置30Aの上方に位置させる。即ち、フィルム材130と分注装置30Aとを対向させる。

【0071】

その後、カートリッジ112を分注装置30A側に移動させる。図12に示すように、カートリッジ112と分注装置30Aとの間隔が所定の距離になった段階で、フィルム材130が各マイクロピペット34に設けられたピン100と接触し、更にカートリッジ112が下方に移動することによって、フィルム材130にピン100が突き刺さり、結果的にフィルム材130のうち、各溜め部110に対応した部分に孔が開けられることとなる。

【0072】

フィルム材130に孔が開いた段階で、カートリッジ112をわずかに上方に移動させることによって、孔とピン100との隙間から試料溶液が漏れ出す。漏れ出した試料溶液は、ピン100を伝って試料注入口52に導入され、導入穴60及び第1の連通孔62を通じてキャビティ56に導かれることとなる。

【0073】

この第2の方法においては、少なくとも溜め部110の頂部に孔が開けられた段階でカートリッジ112を熱することが好ましい。これによって、各溜め部110の試料溶液及び気体が膨張するため、フィルム材130に開けられた孔から試料溶液が急速に試料注入口52に導入されることになり、その結果、試料溶液の注入時間の短縮化を図ることができる。

【0074】

このように、第1の実施の形態に係る分注装置30A並びに上述した第1及び第2の方法においては、各マイクロピペット34への試料溶液の供給を迅速に、かつ、効率的に、かつ、確実に行うことができ、試料溶液の供給から基板10上への供給までの工程をスムーズに行わせることができ、DNAチップ20の品質の向上並びに歩留まりの向上を図ることができる。

【0075】

なお、上述した第1及び第2の方法においては、図3及び図12に示すように

、試料注入口 5 2 に設けられた張出し部 5 0 A a 上にピン 1 0 0 を固着したマイクロピペット 3 4 を有する分注装置 3 0 A に適用した例を示したが、その他、図 8 に示すように導入穴 6 0 の底部にピン 1 0 0 を設けたマイクロピペット 3 4 を有する分注装置 3 0 A や、試料注入口 5 2 の周縁部 5 2 a にピン 1 0 0 を設けたマイクロピペット 3 4 を有する分注装置 3 0 A にも同様に適用させることができる。

【 0 0 7 6 】

なお、第 1 及び第 2 の方法において、各マイクロピペット 3 4 の基体 5 0 内に形成された試料注入口 5 2 から試料吐出口 5 4 に至る空間を洗浄する機構を備えるようにしてもよい。この場合、数千から数万種類という多種類の DNA 断片などを汚染なく、しかも純度よく微小スポット 8 0 として吐出することになり、好ましい。

【 0 0 7 7 】

また、マイクロピペット 3 4 を構成する基体 5 0 は、上述したように、セラミックスで形成されており、例えば、安定化ジルコニアや部分安定化ジルコニア、アルミナ、マグネシア、窒化珪素等を用いることができる。

【 0 0 7 8 】

このうち、安定化／部分安定化ジルコニアは、薄板においても機械的強度が大きいこと、靱性が高いこと、圧電層 7 2 や電極材との反応性が小さいことから最も好適に採用される。

【 0 0 7 9 】

そして、基体 5 0 等の材料として安定化／部分安定化ジルコニアを使用する場合には、少なくとも、アクチュエータ部 5 8 が形成される部分（振動部 6 6）には、アルミナあるいはチタニア等の添加物が含有されることが好ましい。

【 0 0 8 0 】

また、アクチュエータ部 5 8 を構成する圧電層 7 2 は、圧電セラミックスとして、例えば、ジルコン酸鉛、チタン酸鉛、マグネシウムニオブ酸鉛、マグネシウムタンタル酸鉛、ニッケルニオブ酸鉛、亜鉛ニオブ酸鉛、マンガンニオブ酸鉛、アンチモンスズ酸鉛、マンガンタングステン酸鉛、コバルトニオブ酸鉛、チタン

酸バリウム等やこれらのいずれかを組み合わせた成分を含有する複合セラミックスを用いることができるが、この第 1 の実施の形態においては、ジルコン酸鉛とチタン酸鉛及びマグネシウムニオブ酸鉛からなる成分を主成分とする材料が好適に用いられる。

【 0 0 8 1 】

これは、このような材料が、高い電気機械結合係数と圧電定数を有することに加え、圧電層 7 2 の焼結時における基体材料との反応性が小さく、所定の組成のものを安定に形成することができることに基づくからである。

【 0 0 8 2 】

更に、この第 1 の実施の形態では、前記圧電セラミックスに、ランタン、カルシウム、ストロンチウム、モリブデン、タングステン、バリウム、ニオブ、亜鉛、ニッケル、マンガン、セリウム、カドミウム、クロム、コバルト、アンチモン、鉄、イットリウム、タンタル、リチウム、ビスマス、スズ等の酸化物、もしくはこれらいずれかの組合せ、又は他の化合物を適宜、添加したセラミックスを用いてもよい。

【 0 0 8 3 】

例えば、ジルコン酸鉛とチタン酸鉛及びマグネシウムニオブ酸鉛を主成分とし、これにランタンやストロンチウムを含有するセラミックスを用いることもまた好ましい。

【 0 0 8 4 】

一方、アクチュエータ部 5 8 における上部電極 7 4 及び下部電極 7 0 は、室温で、固体であって導電性の金属で構成されていることが好ましく、例えば、アルミニウム、チタン、クロム、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、パラジウム、ロジウム、銀、スズ、タンタル、タングステン、イリジウム、白金、金、鉛等の金属単体あるいはこれらのいずれかを組み合わせた合金が用いられ、更に、これらに圧電層 7 2 や基体 5 0 と同じ材料を分散させたサーメット材料を用いてもよい。

【 0 0 8 5 】

そして、上述した第 1 の方法又は第 2 の方法によって、それぞれ種類の異なる

試料溶液を各マイクロピペット 3 4 に充填した後においては、各アクチュエータ部 5 8 を駆動して、各マイクロピペット 3 4 の試料吐出口 5 4 から試料溶液を吐出させる。

【 0 0 8 6 】

ここで、アクチュエータ部 5 8 の各電極 7 0 及び 7 4 に印加する電圧波形のうち、アクチュエータ部 5 8 がオン動作して、キャビティ 5 6 の容積を減少させる場合、各電極 7 0 及び 7 4 にはパルス的な電圧が印加されることになる。この場合、パルスの振幅（電圧）、単位時間当たりの変化量（電圧波形の立ち上がり角度）、パルス幅等を変化させることで、振動部 6 6 の変形量、変形速度等が変化し、これにより、試料溶液の吐出量が制御できる。また、一定期間に発生させるパルス数を変化させることで、単位時間当たりの試料溶液の滴下回数を変更することができる。

【 0 0 8 7 】

試料溶液を複数供給して 1 つのスポット 8 0 を形成する場合、通常、供給位置を固定して、供給回数を重ねるが、供給毎に供給位置をずらしてもよい。例えば図 1 3 A 及び図 1 3 B に示すように、試料溶液の供給位置を適宜変えることによって、形成されるべき 1 つのスポット 8 0 （二点鎖線で示す）内に複数の試料溶液による微小スポット 8 0 a が形成され、これら微小スポット 8 0 a が基板 1 0 上で組み合わさることで（合体）、図 1 4 A 及び図 1 4 B に示すように、1 つのスポット 8 0 が形成されることになる。この場合、供給する試料溶液の種類に応じて、供給回数、供給位置及び 1 回の供給量を制御することで、基板 1 0 上に形成される各スポット 8 0 の径の均一化を図ることができる。

【 0 0 8 8 】

また、キャビティ 5 6 に試料溶液を充填した後に、アクチュエータ部 5 8 に振動を励起する程度の電圧を印加することが好ましい。これにより、キャビティ内に充填された試料溶液に含まれる DNA 断片が均一に分散され、供給毎の DNA 断片の量にばらつきは生じなくなる。

【 0 0 8 9 】

ところで、上述の例では、分注装置 3 0 A の各マイクロピペット 3 4 にそれぞれ

れピン 1 0 0 を設けるようにしたが、その他、各マイクロピペット 3 4 にピン 1 0 0 を設けずに、図 1 5 に示すように、外方からピン 1 0 0 でカートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 に孔を設けるようにしてもよい（第 3 の方法）。

【 0 0 9 0 】

即ち、図 1 5 に示すように、分注装置 3 0 A として、各マイクロピペット 3 4 の試料注入口 5 2 にピン 1 0 0 が設けられていないものを使用する。そして、二点鎖線で示すように、例えばカートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 がマイクロピペット 3 4 の試料注入口 5 2 に接する、あるいは近接した段階で、各溜め部 1 1 0 の上方からピン 1 0 0 を溜め部 1 1 0 に突き刺し、該溜め部 1 1 0 に孔を開ける。

【 0 0 9 1 】

溜め部 1 1 0 に孔が開いた段階で、ピン 1 0 0 を引き抜くことにより、該孔から試料溶液が吐出して試料注入口 5 2 に導入され、導入穴 6 0 及び第 1 の連通孔 6 2 を通じてキャビティ 5 6 に導かれることとなる。

【 0 0 9 2 】

上述した第 1 の実施の形態に係る分注装置 3 0 A では、各マイクロピペット 3 4 の配列ピッチが、カートリッジ 1 1 2 の各溜め部 1 1 0 の配列ピッチとほぼ同じである場合を示したが、その他、図 1 6 A 及び図 1 6 B の第 2 の実施の形態に係る分注装置 3 0 B のように、各マイクロピペット 3 4 の配列ピッチを可変にするようにしてもよい。

【 0 0 9 3 】

即ち、この第 2 の実施の形態に係る分注装置 3 0 B は、図 1 6 A 及び図 1 6 B に示すように、各マイクロピペット 3 4 の配列ピッチを可変とするピッチ可変機構 1 4 0 が設けられて構成されている。このピッチ可変機構 1 4 0 としては、ネジを主体にした機構や、バネを主体にした機構、あるいはこれらの組合せ機構等を採用することができる。

【 0 0 9 4 】

特に、この第 2 の実施の形態に係る分注装置 3 0 B を使用する場合は、図 1 6 A に示すように、多数のピペット 1 4 2 が配列された溶液供給装置 1 4 4 を使用

することができる。

【0095】

各マイクロピペット34の配列ピッチの可変設定としては、ピッチ可変機構140で各マイクロピペット34の配列ピッチを例えば最小にしたとき、図16Bに示すように、基板10上への供給が最適なピッチとされ、前記配列ピッチを例えば最大にしたときに、図16Aに示すように、溶液供給装置144の各ピペット142の配列ピッチとほぼ同じとされることが好ましい。各マイクロピペット34間において、それぞれのピッチ上のばらつきを抑えることができるからである。

【0096】

そして、この分注装置30Bを使用する場合は、まず、図16Aに示すように、ピッチ可変機構140によって各マイクロピペット34の配列ピッチを最大にして、溶液供給装置144における各ピペット142の配列ピッチとほぼ同じにし、この状態で、溶液供給装置144から試料溶液を分注装置30Bの各マイクロピペット34に供給する。

【0097】

分注装置30Bへの試料溶液の供給が完了した段階で、図16Bに示すように、ピッチ可変機構140によって各マイクロピペット34の配列ピッチを最小にする。次いで、分注装置30Bを基板10上に搬送し、その後、各マイクロピペット34のアクチュエータ部58を駆動させて、試料溶液を基板10上に吐出供給し、基板10上に微小スポット80を形成する。

【0098】

この第2の実施の形態に係る分注装置30B及び該分注装置30Bを使用した製造方法においては、溶液供給装置144から分注装置30Bへの試料溶液の供給、並びに分注装置30Bから基板10上への供給を、迅速、かつ、効率的に、かつ、確実に行うことができ、試料溶液の供給から基板10上への供給までの工程をスムーズに行わせることができ、DNAチップ20の品質の向上並びに歩留まりの向上を図ることができる。

【0099】

上述の第2の実施の形態においては、分注装置30Bにピッチ可変機構140を設けるようにしたが、その他、図17A及び図17Bに示すように、溶液供給装置144にピッチ可変機構150を設けるようにしてもよい。このピッチ可変機構150は、溶液供給装置144を構成する各ピペット142の配列ピッチを可変する機構を有する。このピッチ可変機構150としては、ネジを主体にした機構や、バネを主体にした機構、あるいはこれらの組合せ機構等を採用することができる。

【0100】

この場合、分注装置30としては、図17Bに示すように、各マイクロピペットの配列ピッチが、試料溶液を基板10上に供給する上で最適なピッチに固定されたものを使用することができる。

【0101】

溶液供給装置144における各ピペット142の配列ピッチの可変設定としては、ピッチ可変機構150で各ピペット142の配列ピッチを例えば最小にしたとき、図17Bに示すように、分注装置30における各マイクロピペット34の試料注入口52の配列ピッチとされ、前記各ピペット142の配列ピッチを例えば最大にしたときに、図17Aに示すように、カートリッジ112の各溜め部110の配列ピッチとほぼ同じとされることが好ましい。これは、溶液供給装置144における各ピペット142間において、それぞれのピッチ上のばらつきを抑えることができるからである。

【0102】

そして、この溶液供給装置144を使用する場合は、まず、図17Aに示すように、ピッチ可変機構150によって各ピペット142の配列ピッチを最大にして、カートリッジ112における各溜め部110の配列ピッチとほぼ同じにし、この状態で、カートリッジ112の溜め部110に溜められている試料溶液を各ピペット142を介して溶液供給装置144に吸引導入する。

【0103】

溶液供給装置144への試料溶液の供給が完了した段階で、図17Bに示すように、ピッチ可変機構150によって各ピペット142の配列ピッチを最小にし

て、分注装置 3 0 における各マイクロピペット 3 4 の配列ピッチとほぼ同じにし、この状態で、溶液供給装置 1 4 4 から試料溶液を分注装置 3 0 の各マイクロピペット 3 4 に供給する。

【 0 1 0 4 】

分注装置 3 0 への試料溶液の供給が完了した段階で、図 1 7 C に示すように、分注装置 3 0 を基板 1 0 上に搬送し、その後、各マイクロピペット 3 4 のアクチュエータ部 5 8 を駆動させて、試料溶液を基板 1 0 上に吐出供給し、基板 1 0 上に微小スポット 8 0 を形成する。

【 0 1 0 5 】

このように、ピッチ可変機構 1 5 0 を有する溶液供給装置 1 4 4 を使用した製造方法においては、カートリッジ 1 1 2 から溶液供給装置 1 4 4 への試料溶液の供給、溶液供給装置 1 4 4 から分注装置 3 0 への試料溶液の供給、並びに分注装置 3 0 から基板 1 0 上への供給を迅速、かつ、効率的に、かつ、確実に行うことができ、試料溶液の供給から基板 1 0 上への供給までの工程をスムーズに行わせることができ、DNAチップ 2 0 の品質の向上並びに歩留まりの向上を図ることができる。

【 0 1 0 6 】

次に、第 3 の実施の形態に係る分注装置 3 0 C について図 1 8 ～図 2 2 を参照しながら説明する。

【 0 1 0 7 】

この第 3 の実施の形態に係る分注装置 3 0 C は、図 1 8 に示すように、特に、第 2 の実施の形態に係る分注装置 3 0 B や、図 1 7 B の分注装置 3 0 に適用されるもので、各マイクロピペット 3 4 の試料注入口 5 2 の周縁部に、溶液供給装置 1 4 4 の各ピペット 1 4 2 を保持するための保持部 1 6 0 が設けられて構成されている。この保持部 1 6 0 は、試料注入口 5 2 の周縁部に設けられた例えばリング 1 6 2 と、該リング 1 6 2 を固定する固定部 1 6 4 を有して構成されている。

【 0 1 0 8 】

固定部 1 6 4 は、例えば図 1 9 に示すように、リング状に形成された側壁 1 6

6とリング162の上方への離脱を防止するための円形の孔168が形成された上壁170が一体に形成されて構成されている。この固定部164は、基体50と一体に形成してもよいし、その他、基体50とは別体に形成し、接着剤等で基体50上に固着するようにしてもよい。図18では、接着剤で固着した例を示す。

【0109】

固定部164の他の例としては、例えば図20に示すように、上部が試料注入口52の軸線mに向かって屈曲するL字状の保持片172を複数個（図20の例では4個）設けて構成するようにしてもよい。

【0110】

そして、溶液供給装置144を使用して、この第3の実施の形態に係る分注装置30Cの各マイクロピペット34に試料溶液を使用する場合は、図18に示すように、溶液供給装置144の各ピペット142の先端部を、それぞれ対応するマイクロピペット34の前記保持部160におけるリング162内に差し込むことで行われる。

【0111】

試料溶液の供給の他の例としては、例えば図21に示すように、溶液供給装置144の各ピペット142が挿入可能な管180を保持部160に保持させて、試料溶液をマイクロピペット34に供給するようにしてもよい。この管180としては、上方に向かって徐々に径が大きくなるように設定され、かつ、下端部の径がリング162の内径とほぼ同じに設定されたものを用いることができる。

【0112】

この管180を用いる場合、ピペット142の先端を管180の内壁に近づけて行うようにすれば、ピペット142から吐出された管180の内壁に当たって飛び散るなどの不都合が生じないため、好ましい。

【0113】

この第3の実施の形態に係る分注装置30Cにおいては、ピペット142を用いて分注装置30Cの各マイクロピペット34内に試料溶液を注入する際に、ピペット142又は管180が前記保持部160にて保持されるため、試料溶液を

確実にマイクロピペット 3 4 内に注入することができ、溶液漏れなどを効果的に防止することができる。

【 0 1 1 4 】

特に、前記管 1 8 0 の少なくとも内壁を親水処理すれば、ピペット 1 4 2 から吐出された試料溶液を確実にマイクロピペット 3 4 の試料注入口 5 2 に導くことができるため、好ましい。

【 0 1 1 5 】

試料溶液の供給の更なる他の例としては、例えば図 2 2 に示すように、溶液供給装置 1 4 4 の各ピペット 1 4 2 を受けるための管 1 8 0 の一部に、管 1 8 0 内に注入された液量を測定する目盛り 1 8 2 が形成され、更に、管 1 8 0 の内壁の一部に、各ピペット 1 4 2 の一部を接触させるための突起 1 8 4 を設けた部分と設けない部分を試料注入口 5 2 から同一距離の箇所に形成するようにしてもよい。

【 0 1 1 6 】

そして、この図 2 2 では、管 1 8 0 と試料注入口 5 2 との間に、注入される試料溶液中の異物を取り除く目的で、試料吐出口 5 4 の開口面積以下の開口面積を有する開口部が多数形成されたフィルタ 1 8 6 が、保持部 1 6 0 と基体 5 0 と接着剤 1 8 8 とで周りを保持して取り付けられている。

【 0 1 1 7 】

ここで、保持部 1 6 0 は、全体がゴムのような弾性体で構成されており、保持部のみで、管 1 8 0 を気密に保持している。目盛り 1 8 2 によって、注入した試料溶液の量をその場で確認でき、また、突起 1 8 4 に各ピペット 1 4 2 を接触させて注入することで、注入する位置が常に一定になり、注入作業のばらつきが低減されると共に、突起 1 8 4 が形成されていない部分が注入時の気体を逃がすためのパスを構成することになり、試料溶液に気泡を巻き込むことなく、確実に注入することができる。

【 0 1 1 8 】

更に、フィルタ 1 8 6 によって、マイクロピペット 3 4 内への異物の混入を遮断でき、異物の詰まりによる吐出不良を回避することができる。なお、フィルタ

1 8 6 の開口部分の大きさ（径）は、吐出口の大きさ（径）以下であることが好ましい。但し、開口が小さすぎると、試料溶液の注入が困難になるため、吐出口の開口径の 7 0 % 程度の大きさであるとより好ましい。

【 0 1 1 9 】

このように、第 1 ～ 第 3 の実施の形態に係る分注装置 3 0 A ～ 3 0 C や、図 1 7 A に示す溶液供給装置 1 4 4 を使用して DNA チップ 2 0 を製造することにより、試料溶液の供給から基板 1 0 上への供給までの工程をスムーズに行わせることができ、DNA チップ 2 0 の品質の向上並びに歩留まりの向上を図ることができる。

【 0 1 2 0 】

特に、第 1 ～ 第 3 の実施の形態に係る分注装置 3 0 A ～ 3 0 C や、図 1 7 B に示す分注装置 3 0 において、それぞれの試料注入口 5 2 を親水処理することで、該試料注入口 5 2 を通じて供給される試料溶液をスムーズにキャビティ 5 6 側に導くことができるため、試料溶液の供給時間の短縮化を図ることができる。

【 0 1 2 1 】

なお、この発明に係る分注装置及び DNA チップの製造方法は、上述の実施の形態に限らず、この発明の要旨を逸脱することなく、種々の構成を採り得ることはもちろんである。

【 0 1 2 2 】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明に係る分注装置及び DNA チップの製造方法によれば、各マイクロピペットへの溶液の供給を迅速、かつ、効率的に、かつ、確実に行うことができ、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

第 1 の実施の形態に係る分注装置の構成をカートリッジと共に示すもので、分注装置を使用して DNA チップを製造する第 1 の方法を説明するための斜視図である。

【図 2】

第 1 の実施の形態に係る分注装置を構成するマイクロピペットの構成を示す平面図である。

【図 3】

図 2 における I I I - I I I 線上の断面図である。

【図 4】

マイクロピペットの基体内に形成されるキャビティを含む流路の形状を示す斜視図である。

【図 5】

マイクロピペットの基体内に形成されるキャビティを含む流路の他の形状を示す斜視図である。

【図 6】

製造される DNA チップを示す斜視図である。

【図 7】

第 1 の変形例に係るマイクロピペットの構成を示す平面図である。

【図 8】

図 7 における V I I - V I I 線上の断面図である。

【図 9】

第 2 の変形例に係るマイクロピペットの構成を示す断面図である。

【図 1 0】

分注装置を使用して DNA チップを製造する第 2 の方法を説明するためのものであって、カートリッジの各溜め部を閉塞するようにフィルム材を貼着する状態を示す説明図である。

【図 1 1】

フィルム材を貼着したカートリッジを分注装置上に搬送した状態を示す説明図である。

【図 1 2】

マイクロピペットでフィルム材に孔をあける状態を示す断面図である。

【図 1 3】

図 1 3 A は基板上に試料溶液を供給して、形成されるべき 1 つのスポット内に多数の微小スポットが形成されていく過程を示す断面図であり、図 1 3 B はその平面図である。

【図 1 4】

図 1 4 A は基板上において、多数の微小スポットが合体して 1 つのスポットが形成された状態を示す断面図であり、図 1 4 B はその平面図である。

【図 1 5】

分注装置を使用して DNA チップを製造する第 3 の方法を示す説明図である。

【図 1 6】

図 1 6 A は溶液供給装置から試料溶液を第 2 の実施の形態に係る分注装置に供給する状態を示す説明図であり、図 1 6 B は第 2 の実施の形態に係る分注装置から試料溶液を基板上に供給する状態を示す説明図である。

【図 1 7】

図 1 7 A はカートリッジの各溜め部から溶液供給装置に試料溶液を供給する状態を示す説明図であり、図 1 7 B は溶液供給装置から試料溶液を分注装置に供給する状態を示す説明図であり、図 1 7 C は分注装置から試料溶液を基板上に供給する状態を示す説明図である。

【図 1 8】

第 3 の実施の形態に係る分注装置におけるマイクロピペットの構成を示す断面図である。

【図 1 9】

保持部の一例を示す斜視図である。

【図 2 0】

保持部の他の例を示す斜視図である。

【図 2 1】

第 3 の実施の形態に係る分注装置におけるマイクロピペットの他の例の構成を示す断面図である。

【図 2 2】

第 3 の実施の形態に係る分注装置におけるマイクロピペットの更に他の例の構

成を示す断面図である。

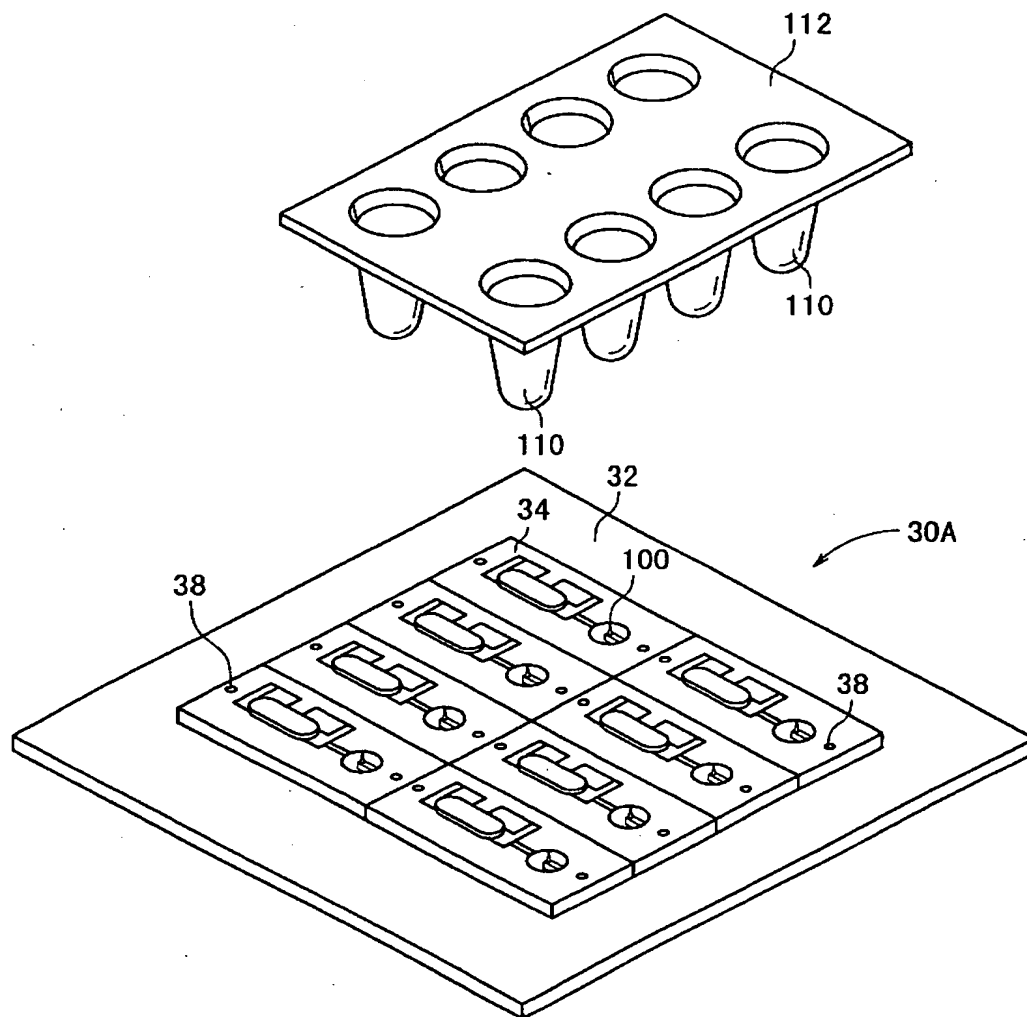
【符号の説明】

1 0 …基板	2 0 …DNAチップ
3 0、3 0 A～3 0 C…分注装置	3 4 …マイクロピペット
5 0 …基体	5 2 …試料注入口
5 2 a …周縁部	5 4 …試料吐出口
5 6 …キャビティ	5 8 …アクチュエータ部
8 0 …微小スポット	1 0 0 …ピン
1 1 0 …凹部（溜め部）	1 1 2 …カートリッジ
1 3 0 …フィルム材	1 4 0 …ピッチ可変機構
1 4 4 …溶液供給装置	1 5 0 …ピッチ可変機構
1 6 0 …保持部	1 8 0 …管
1 8 2 …目盛り	1 8 4 …突起
1 8 6 …フィルタ	

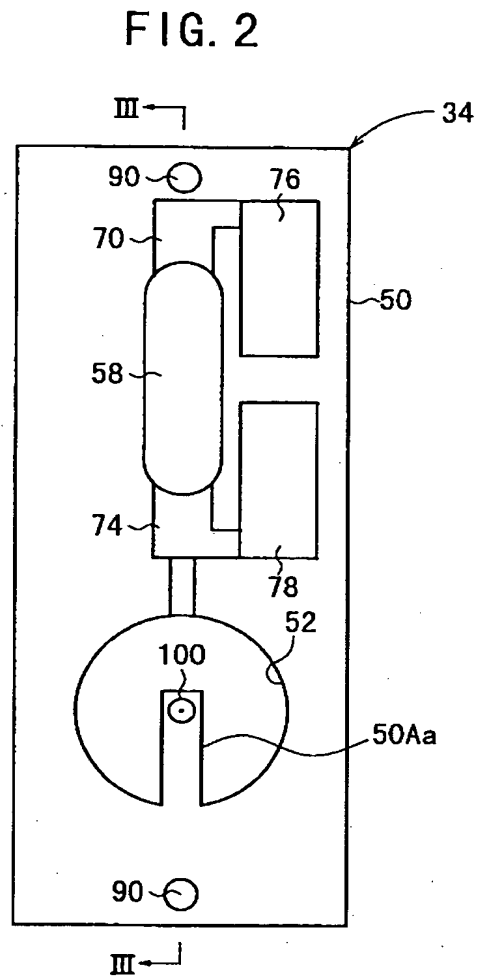
【書類名】 図面

【図 1】

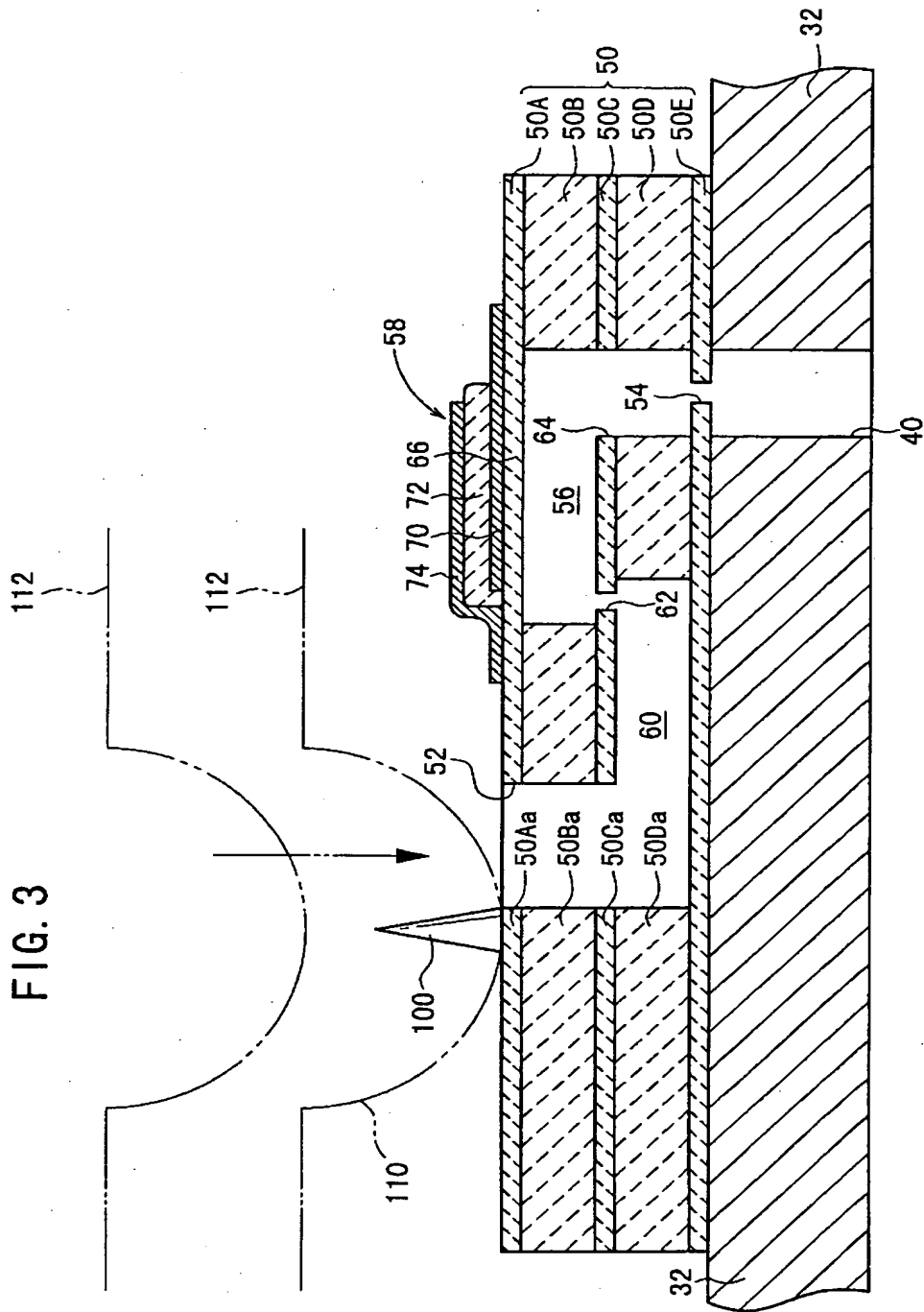
FIG. 1



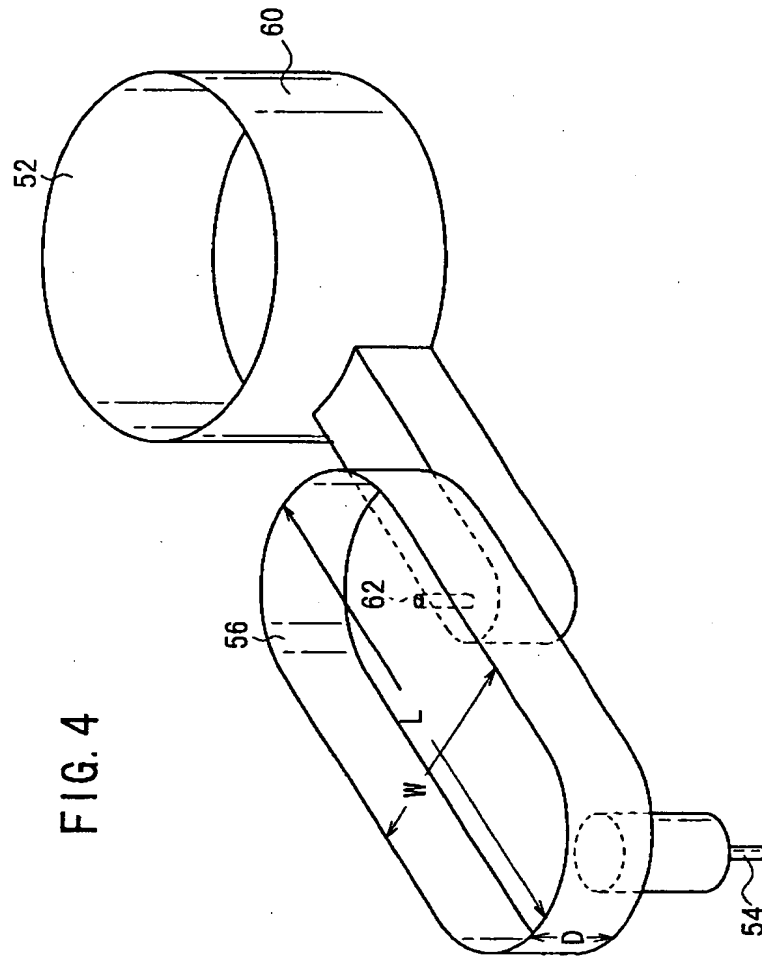
【図 2】



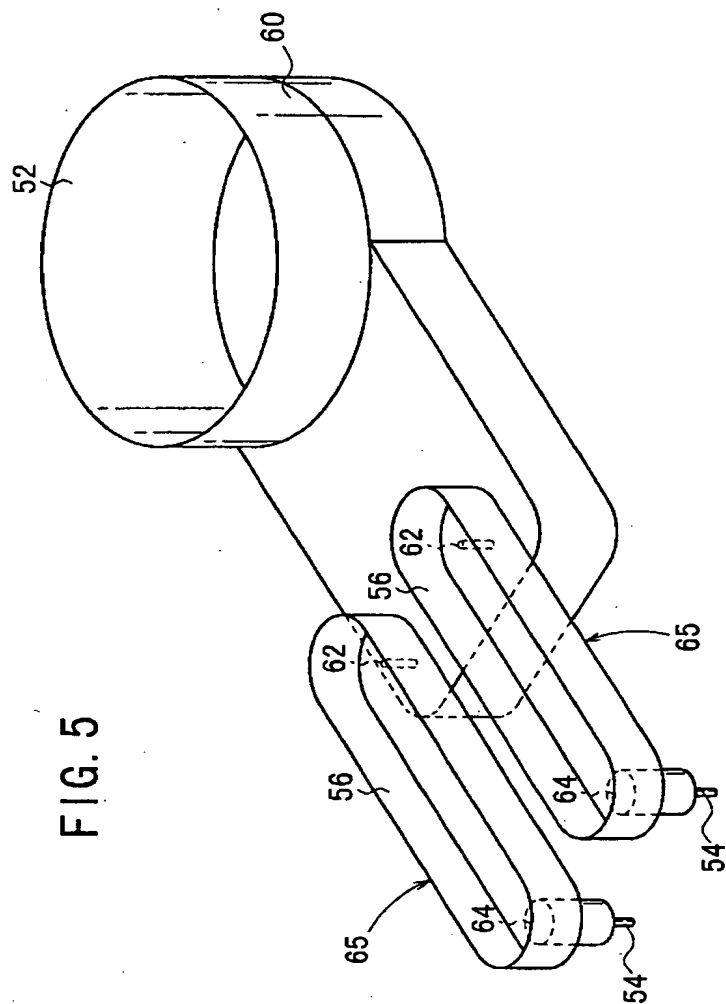
【図 3】



【図 4】

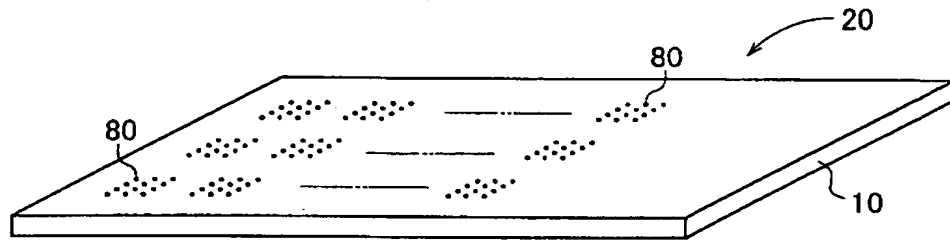


【図 5】



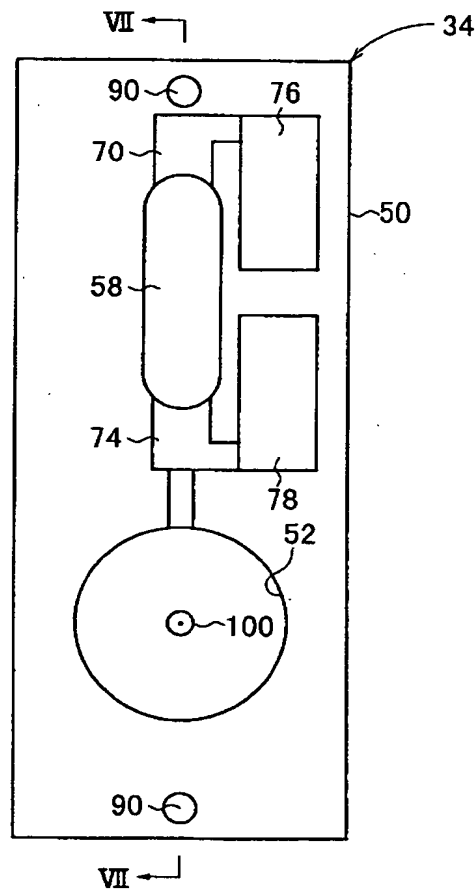
【図 6】

FIG. 6

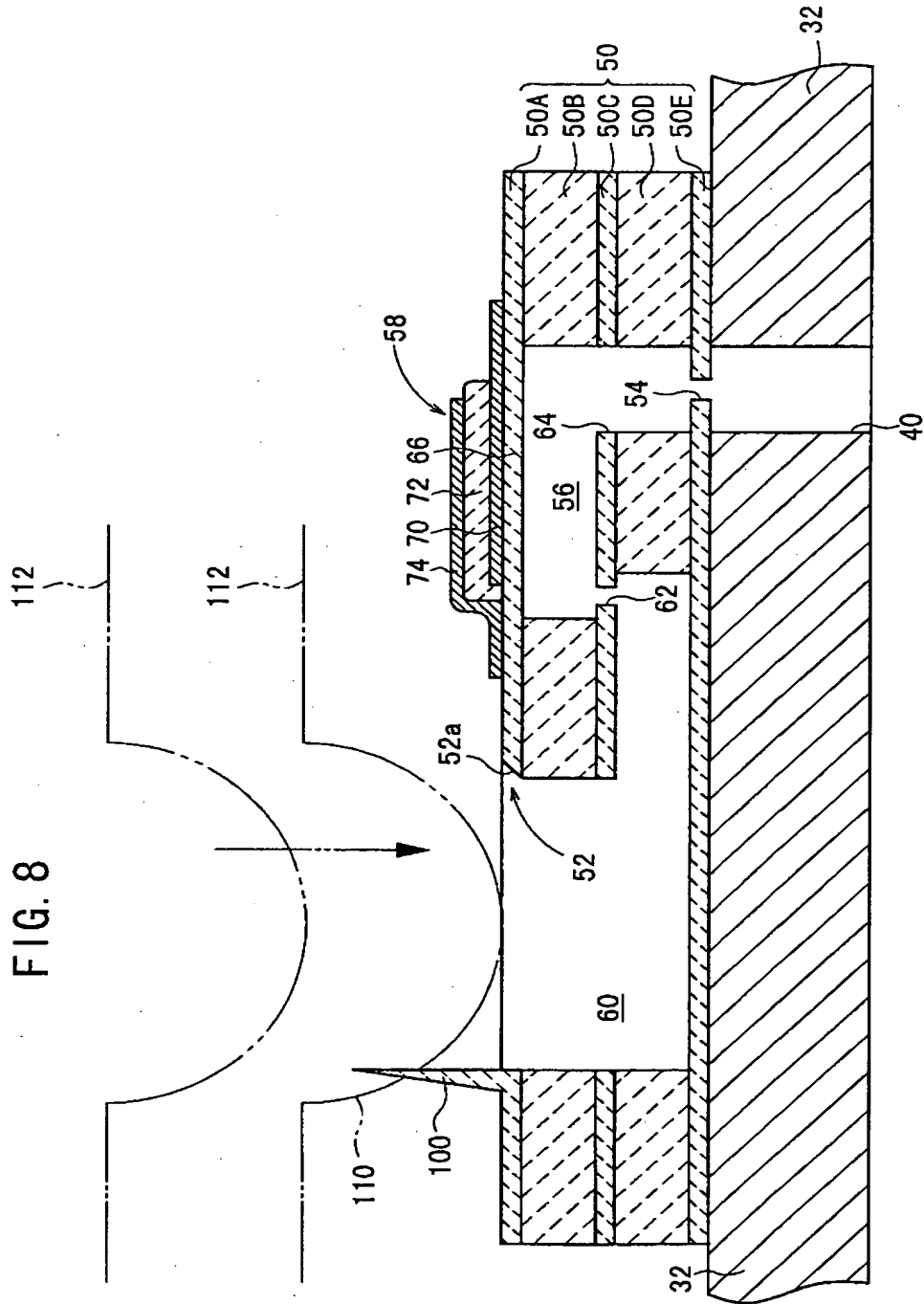


【図 7】

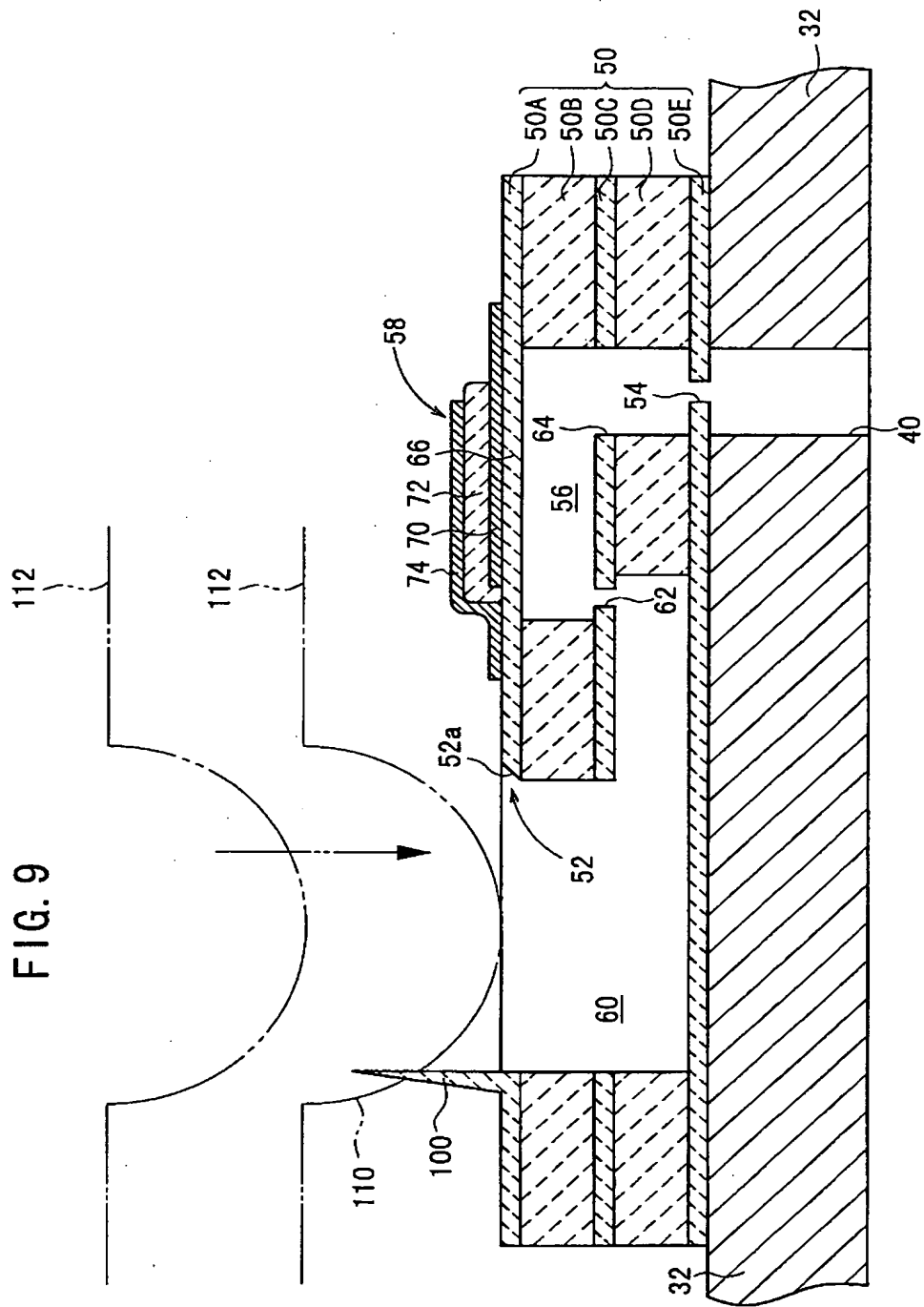
FIG. 7



【図 8】

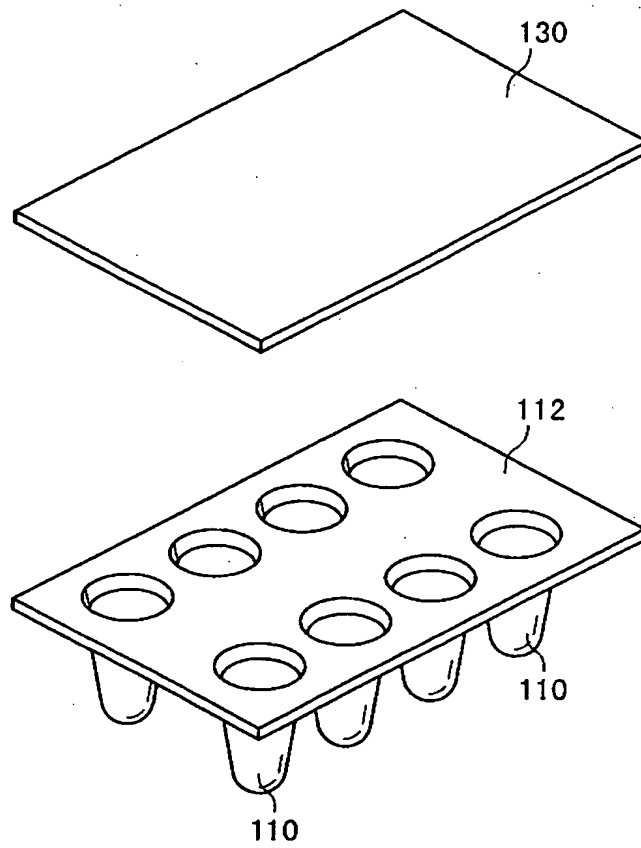


【図 9】



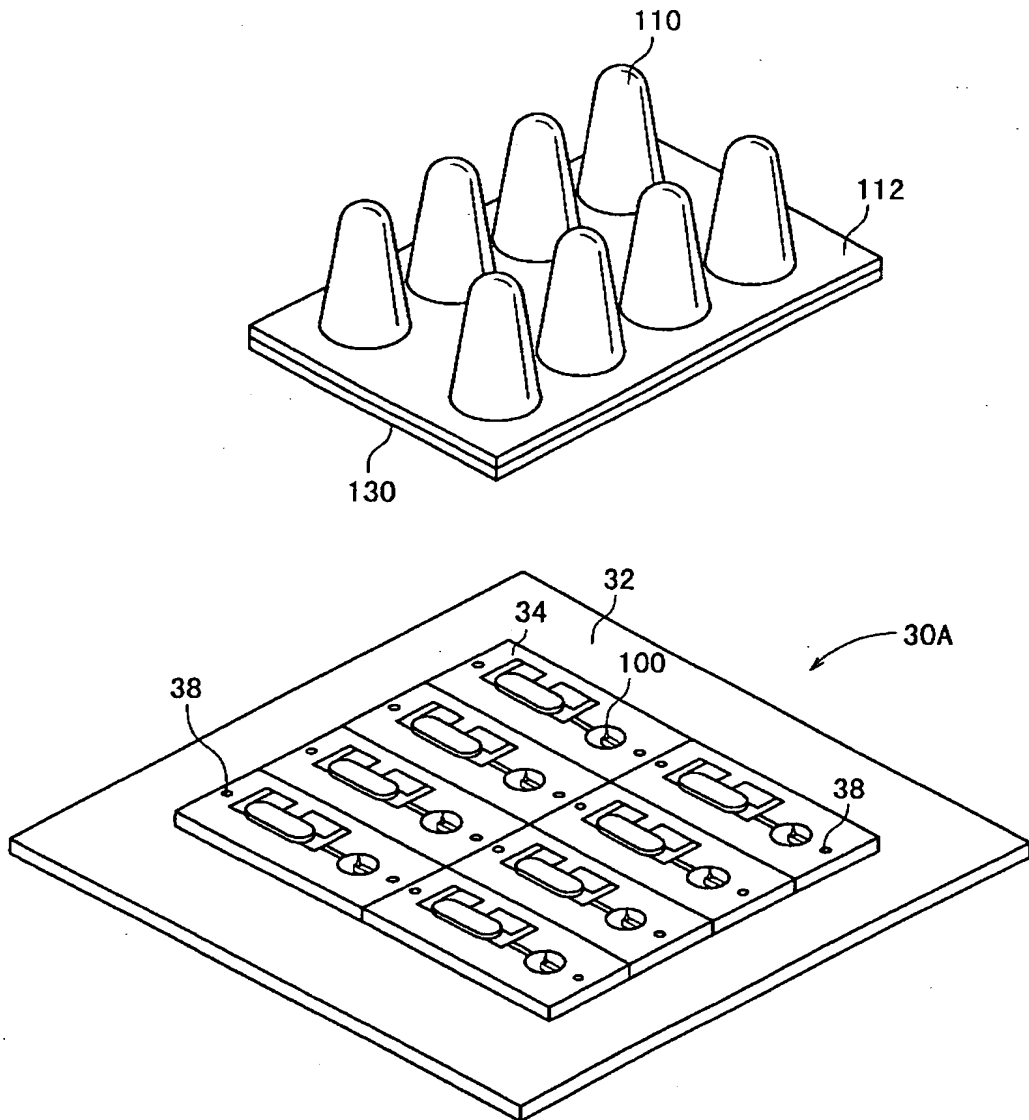
【図10】

FIG. 10

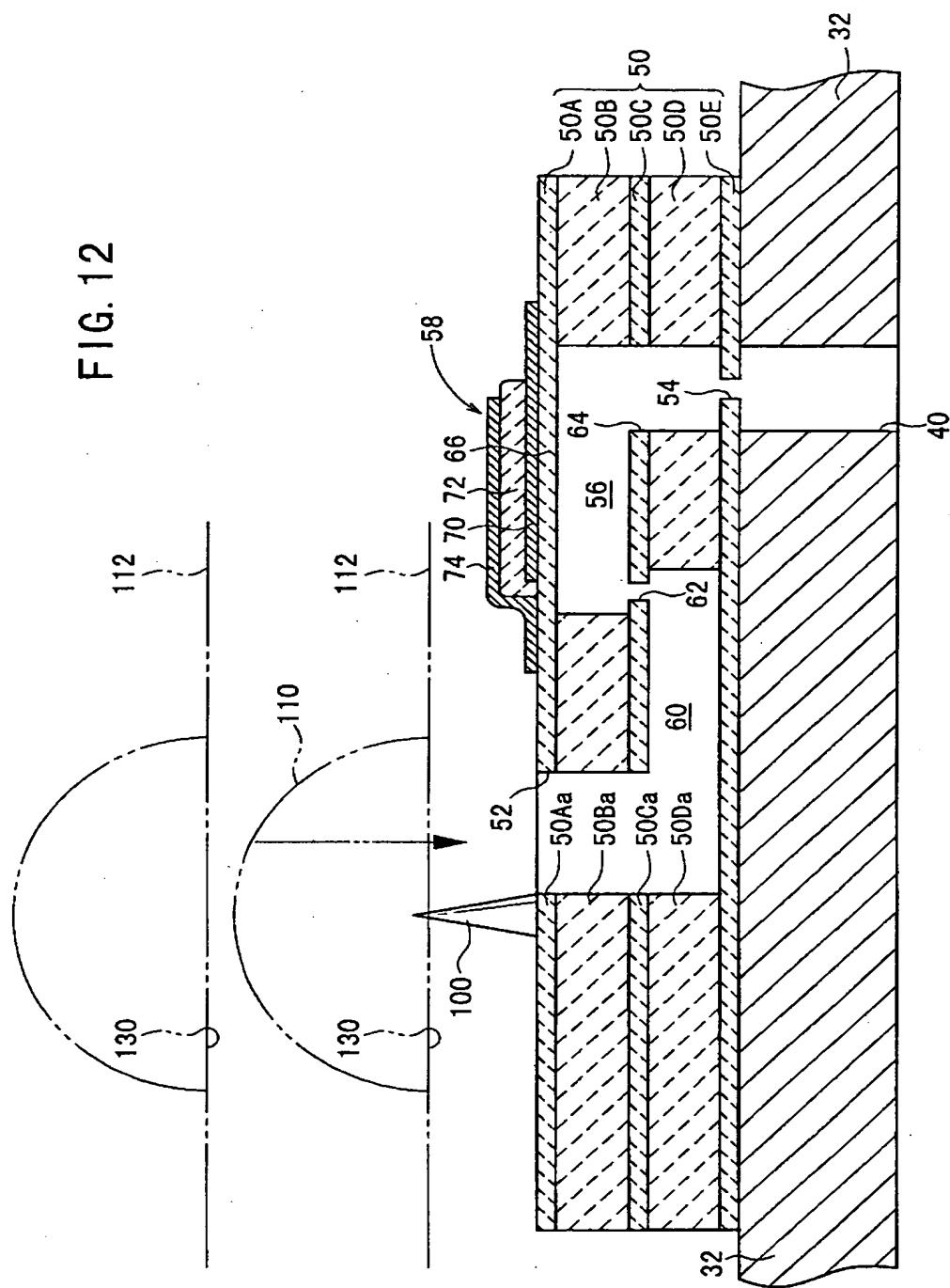


【図 1 1】

FIG. 11



【图 1 2】



【図 13】

FIG. 13A

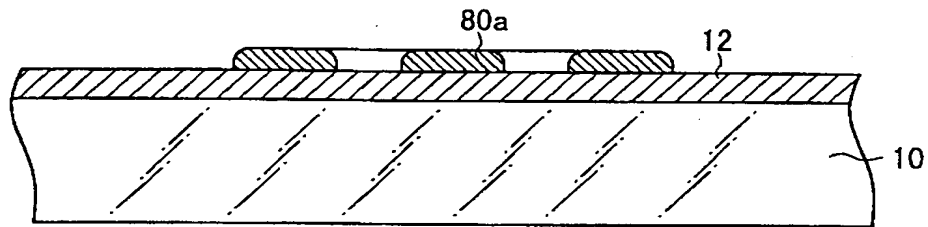
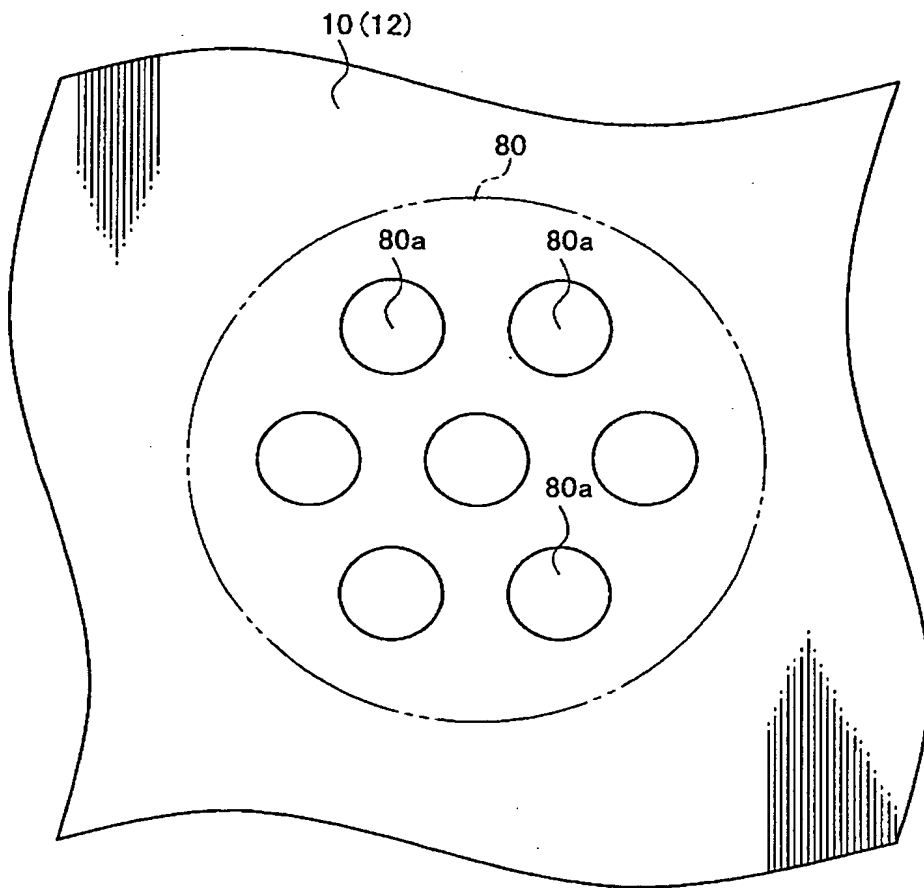


FIG. 13B



【 図 1 4 】

FIG. 14A

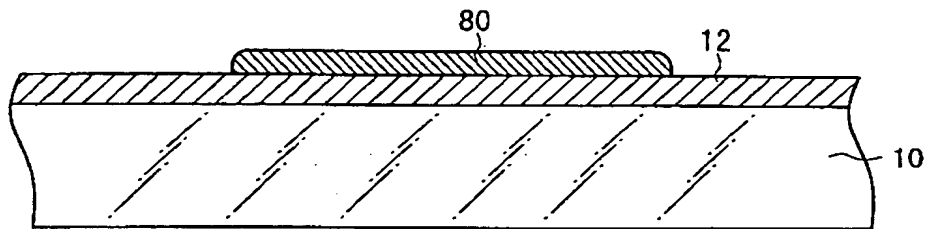
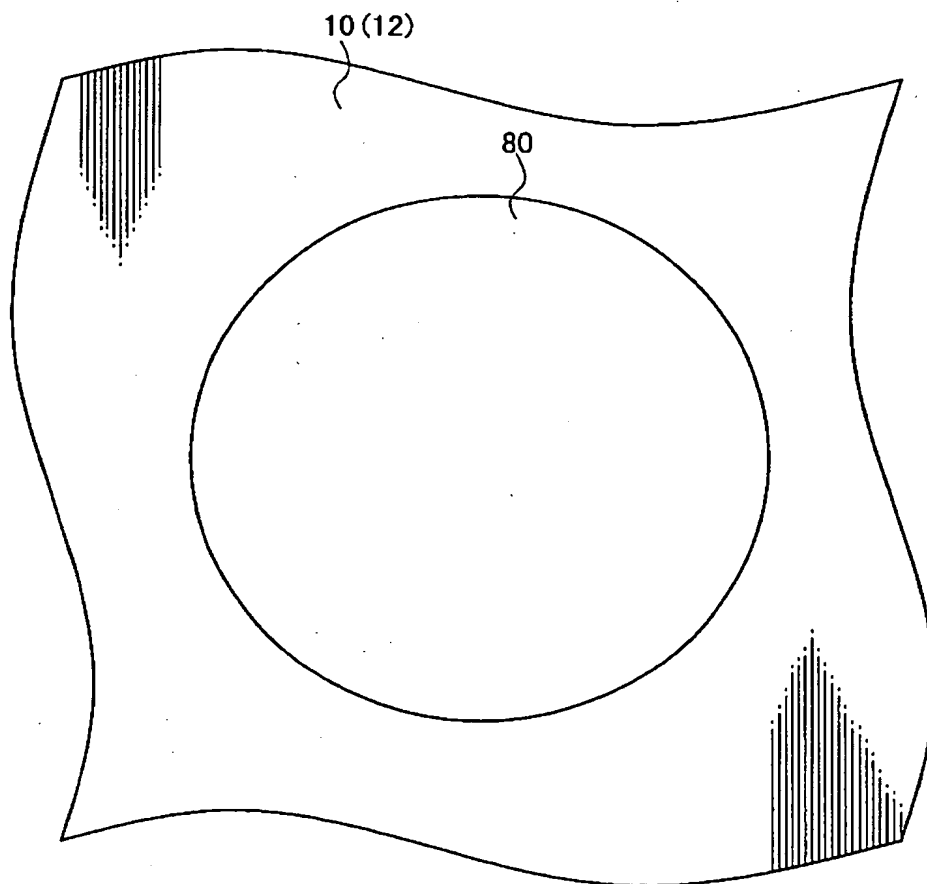
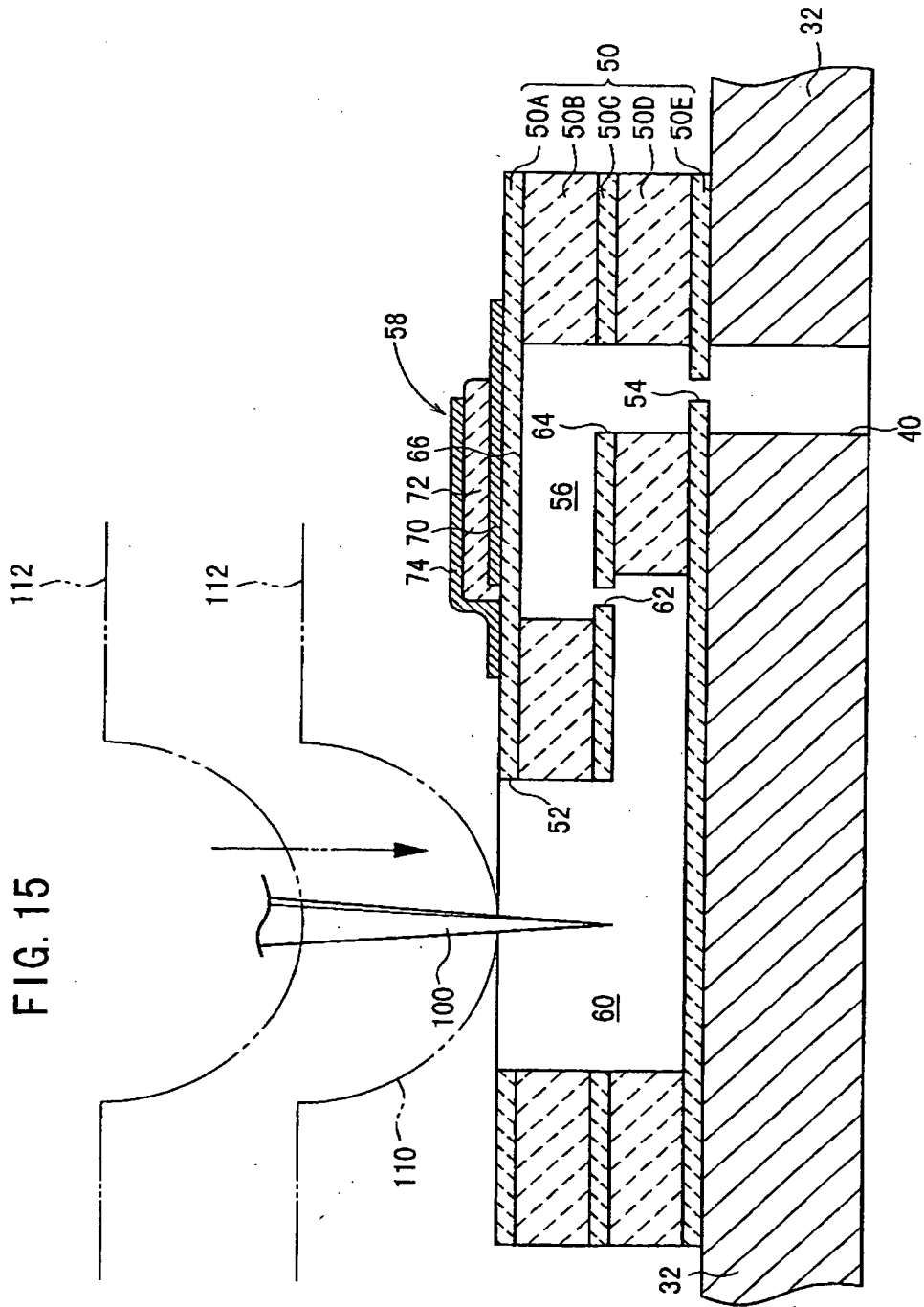


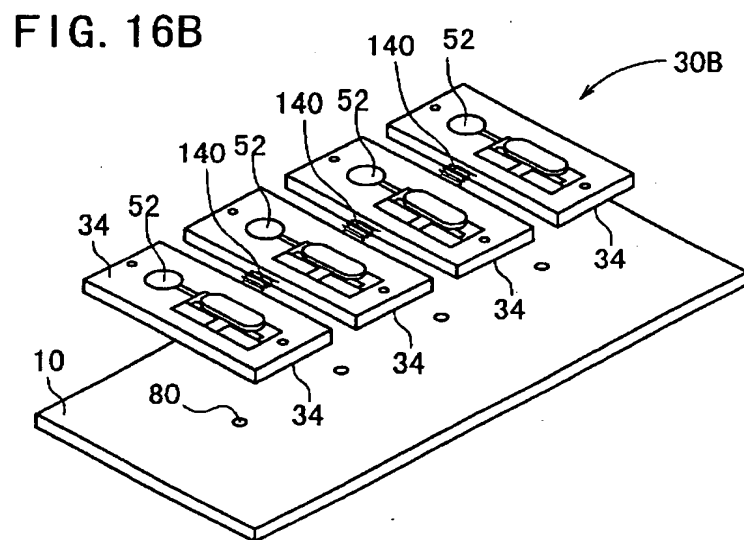
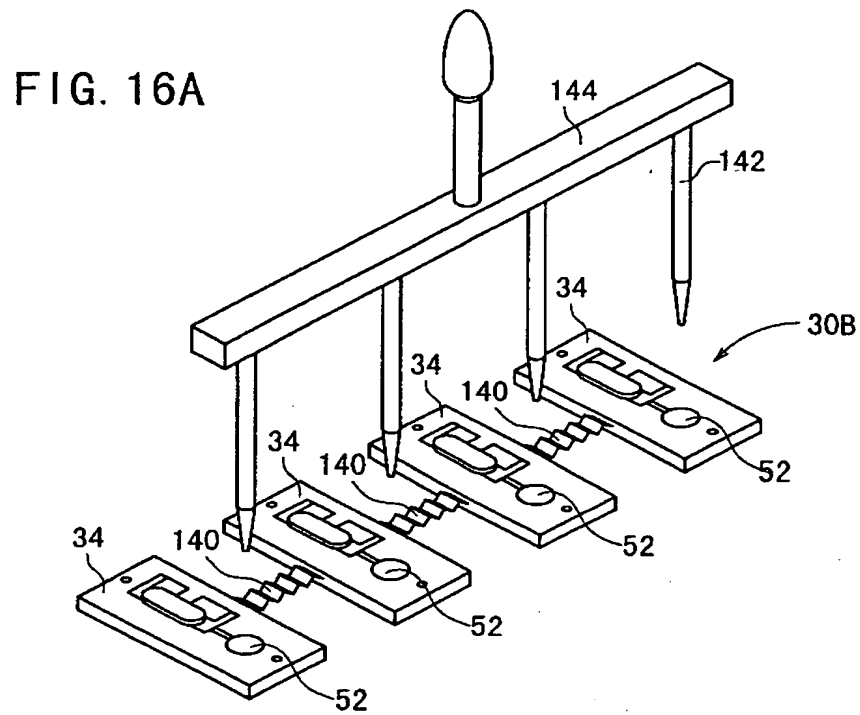
FIG. 14B



【図 15】



【図 16】



【図 17】

FIG. 17A

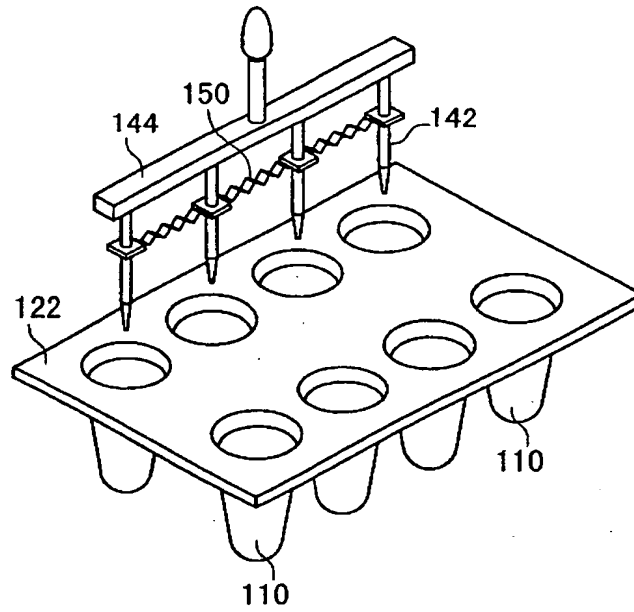


FIG. 17B

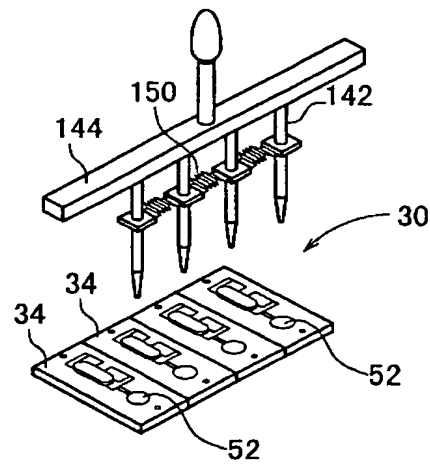
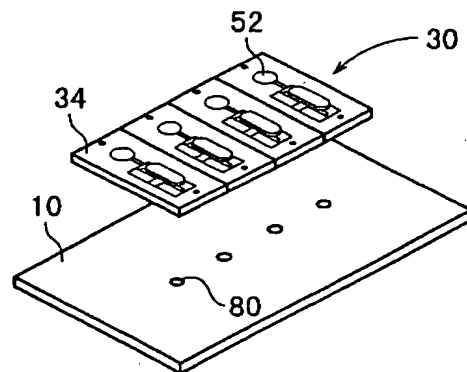
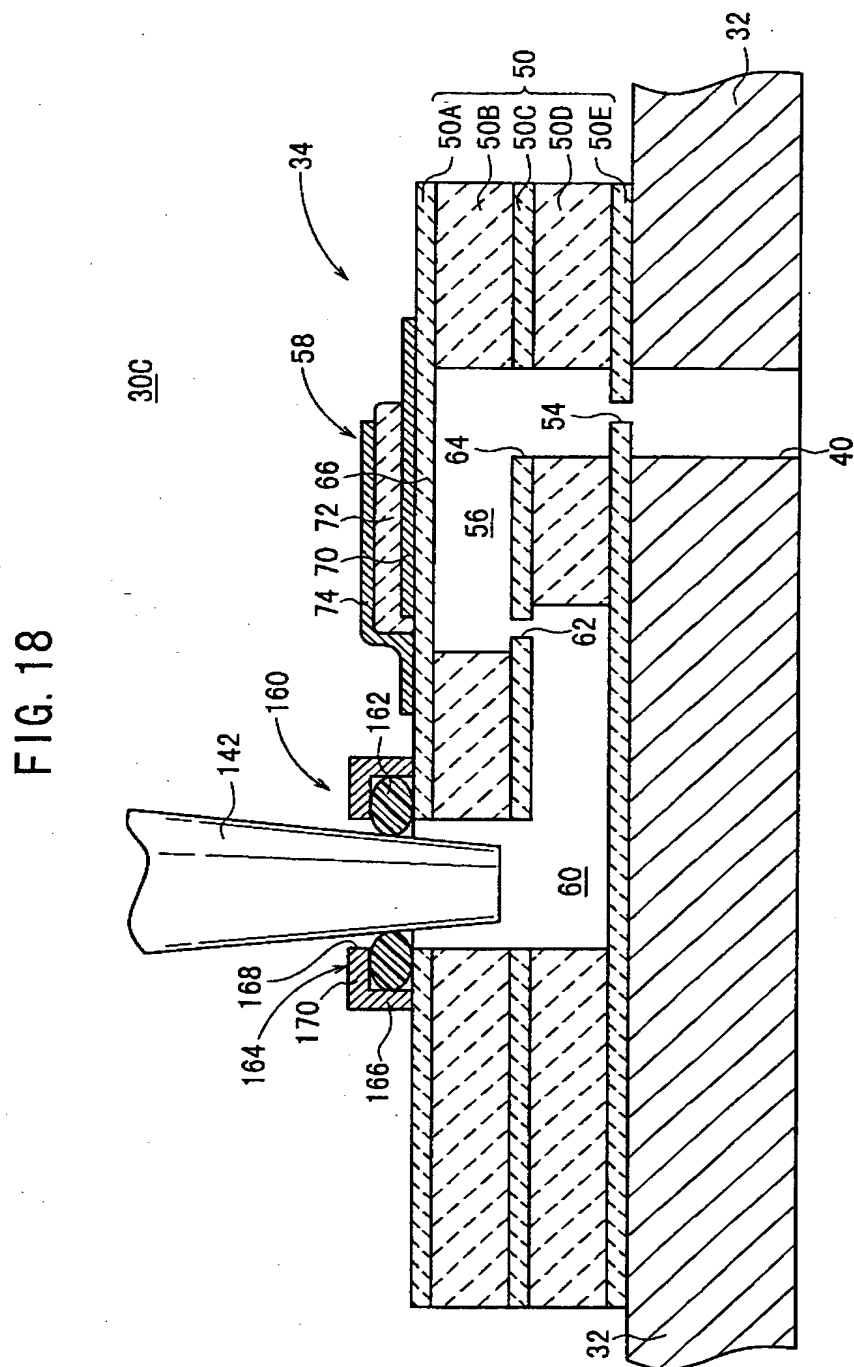


FIG. 17C

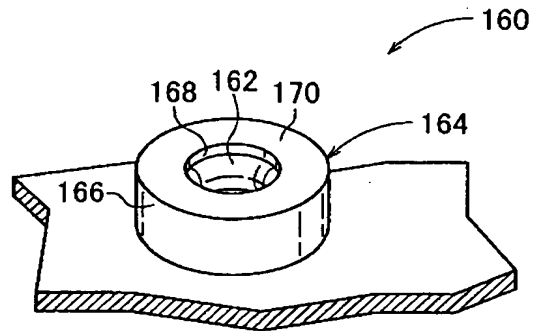


【図 18】



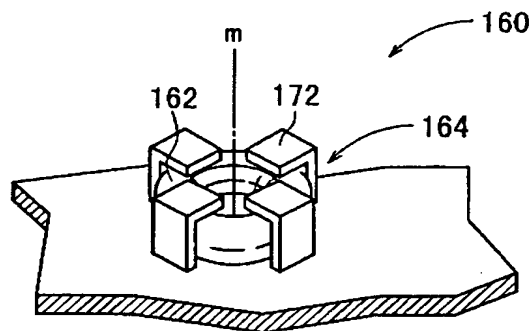
【図 19】

FIG. 19

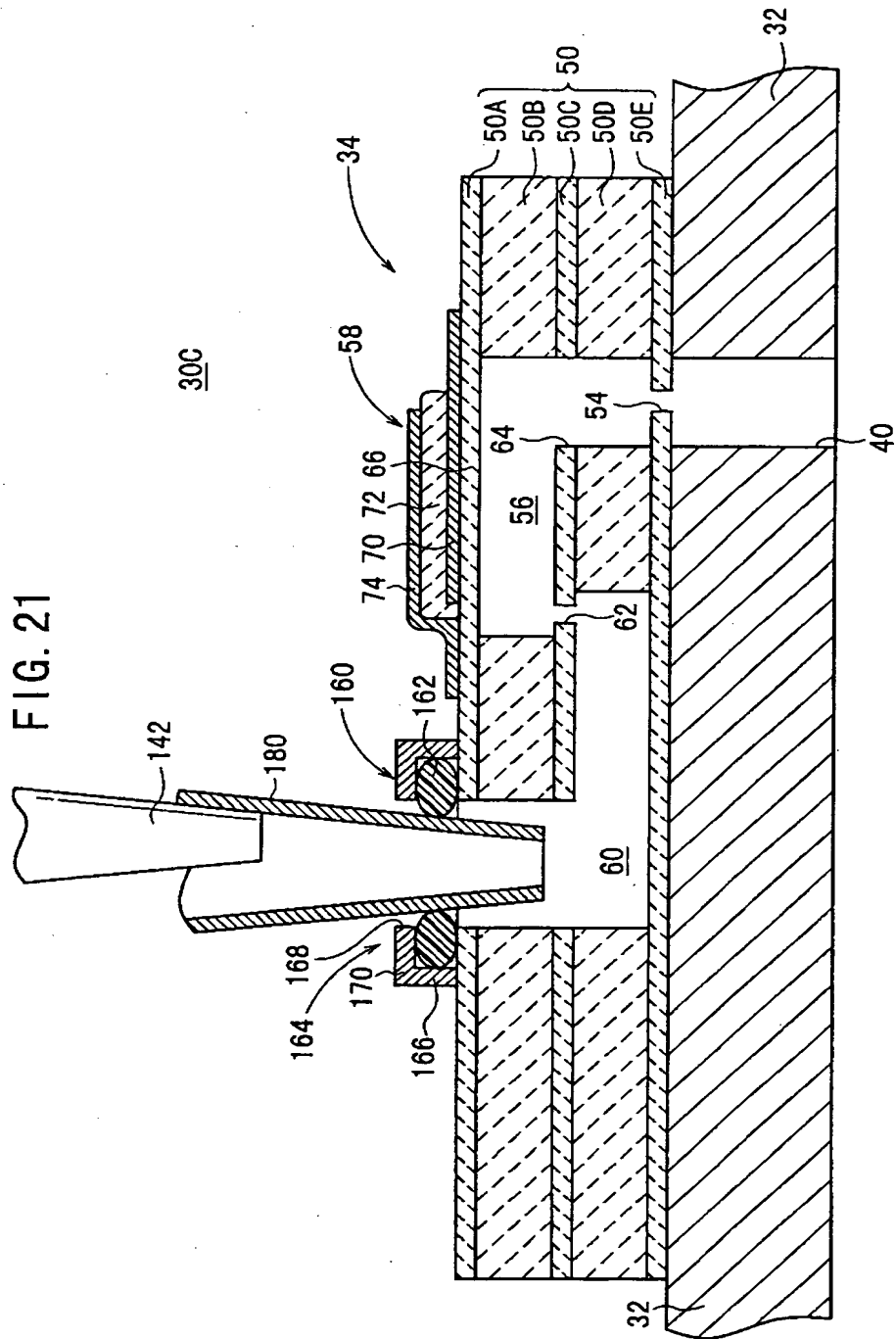


【図 20】

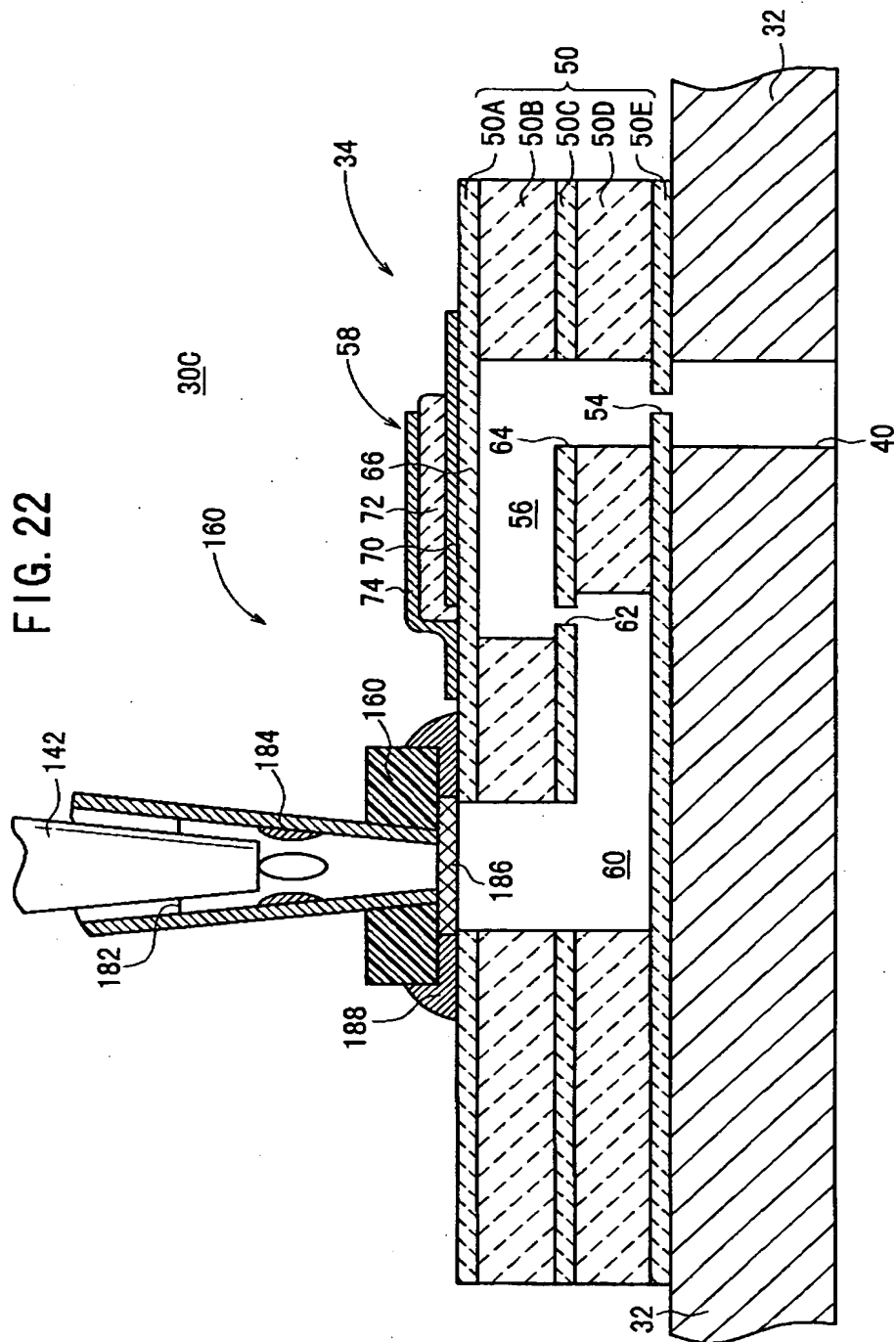
FIG. 20



【図 21】



【图 2 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 各マイクロピペットへの溶液の供給を迅速、かつ、効率的に、かつ、確実に行えるようにして、溶液の供給から基板上への供給までの工程をスムーズに行わせる。

【解決手段】 少なくとも1個以上の基体50に、外部から試料溶液を注入するための試料注入口52と、前記試料溶液が注入・充填されるキャビティ56と、前記試料溶液を吐出する試料吐出口54とが形成され、キャビティ56を形成する基体50の少なくとも一壁面にアクチュエータ部58を備え、キャビティ56内において前記試料溶液が移動するように構成されたマイクロピペット34が複数配列されて構成され、かつ、各マイクロピペット34の試料吐出口54から前記試料溶液が吐出される分注装置において、各マイクロピペット34の試料注入口52に上方に突出するピン100を設けて構成する。

【選択図】 図3

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-083020
受付番号	50000358839
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 3月28日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000004064
【住所又は居所】	愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号
【氏名又は名称】	日本碍子株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100077665
【住所又は居所】	東京都渋谷区代々木2丁目1番1号 新宿マイン ズタワー16階 桐朋国際特許事務所
【氏名又は名称】	千葉 剛宏

【選任した代理人】

【識別番号】	100077805
【住所又は居所】	東京都渋谷区代々木2丁目1番1号 新宿マイン ズタワー16階 桐朋国際特許事務所
【氏名又は名称】	佐藤 辰彦

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 0 6 4]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 4 日

[変更理由] 新規登録

住 所 愛知県名古屋市瑞穂区須田町 2 番 5 6 号

氏 名 日本碍子株式会社